

THESIS MUNICH 1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

HAPTOGLOBINSPIEGELUNTERSUCHUNGEN
BEI PATIENTEN MIT ERKRANKUNGEN
DES RHEUMATISCHEN FORMENKREISES

Eberhard Schleifer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Haptoglobinspiegeluntersuchungen bei Patienten mit
Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Eberhard Schleifer
aus
München
München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Privat-Dozent Dr. med. H. Mathies

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. med. R. Zenker

Tag der mündlichen Prüfung: 11.1.1966

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Eigenschaften und Darstellung des Haptoglobins	4
Prinzipien der wichtigsten Methoden zur Bestimmung des Serumhaptoglobins	14
Die qualitative Bestimmung mit Hilfe der Stärkegel- elektrophorese nach Smithies	14
Quantitative Methoden und Maßeinheiten	16
Klinisch-diagnostische Bedeutung des Haptoglobins	19
Normalwerte	19
Pathologische Werte	21
Hormonelle Einflüsse auf den Haptoglobinspiegel des Serums	23
Korrelation zwischen Serum-Haptoglobinspiegel und anderen Plasmakomponenten	24
Eigene Untersuchungen	26
Methodiken	27
Qualitative Haptoglobinbestimmung	27
Quantitative Haptoglobinbestimmung	29
Die Papierelektrophorese	33
Der Latextropfentest	33
C-reaktives Protein	35
Versuchsreihe I	35
Versuchsanordnung	35
Ergebnisse und statistische Auswertung	35
Versuchsreihe II	37
Versuchsanordnung	37
Ergebnisse und statistische Auswertung	38
Diskussion	79
Zusammenfassung	83
Literaturverzeichnis	85

Einleitung

Eigenschaften und Darstellung des Haptoglobins.

1938 stellten J a y l e und P o l o n o v s k i (73) Untersuchungen über die Peroxydaseaktivität des Hämoglobins (Hb) an und beobachteten dabei, daß eine mit Serum verunreinigte Hämoglobinlösung eine wesentlich höhere Peroxydaseaktivität aufwies, als nach der Hämoglobinkonzentration zu erwarten gewesen wäre (Peroxydasen sind Fermente, die aus Peroxyden molekularen Sauerstoff abspalten). Nachfolgende Untersuchungen führten zur Identifizierung eines Serumproteins, das stöchiometrisch mit Hämoglobin unter Bildung eines stabilen Komplexes reagiert und dabei die Peroxydaseaktivität des Hämoglobins beträchtlich erhöht. Die beiden Autoren nannten das Protein 1940 Haptoglobin (74).

Seit damals war Haptoglobin (Hp) Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Übersicht bei N y m a n (66)), besonders in Frankreich (J a y l e , P o l o n o v s k i und ihre Schule), in Holland (v a n R o y e n), in Belgien (W i e m e 1953-1954, H e r e m a n s 1956, S o n n e t 1956), und seit 1955 auch in den USA (S m i t h i e s 1955, 1956, 1959, B e a r n und F r a n k l i n 1959, G i b l e t t 1959), in England (A l l i s o n und R e e s 1957, 1958, N e a l e et al. 1958 und in Skandinavien (L a u r e l l 1957, 1959, N y m a n 1957, 1958, 1959, G a l a t i u s - J e n s e n 1957, 1958, F l e i c h e r , L u n d e v a l l 1957, L a u r e l l und G r u b b 1957).

1947 wiesen J a y l e und G u i l l a r d (43) zwei verschiedene Typen des Haptoglobins im menschlichen Serum nach. Diese unterschieden sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Ammoniumsulfat: Das Haptoglobin von drei Vierteln der untersuchten Seren fiel zusammen mit den durch Ammoniumsulfat fällbaren Globulinen aus (Typ I), während es bei dem restlichen Viertel bis zu

einer 55%igen Sättigung mit Ammoniumsulfat in Lösung blieb (Typ II).

Typ II konnte 1954 durch J a y l e und B o u s s i e r rein dargestellt werden (37). Sein Molekulargewicht (MG) wurde 1956 von G u i n a n d et al. (27) mit etwa 85 000 angegeben. Für Typ I wurde 1956 ein MG von etwa 169 000 genannt (42). Man schloß, daß Typ I ein Dimeres von Typ II sein könnte.

Mit der Einführung der Stärkegelelektrophorese gelang es S m i t h i e s (87) 1955, drei Typen von menschlichen Seren zu differenzieren, die später als die Typen 1-1, 2-1 und 2-2 bezeichnet wurden. Es wurde dann erkannt (90), daß die verschiedenen Proteine in den drei Serumtypen verschiedene Haptoglobintypen waren, wobei J a y l e 's Typ II S m i t h i e s Typ 1-1 und J a y l e 's Typ I S m i t h i e s Typ 2-2 entsprachen.

Die Bestandteile des Moleküls des von J a y l e und B o u s s i e r (37) dargestellten Typs II (i. e. Typ 1-1 nach der modernen Nomenklatur) gibt die Tabelle 1 an. Das Protein ist in Perchlorsäure löslich, was es nach der Definition von W i n z l e r (101) den Seromucoiden zuordnet. Die Feststellung von J a y l e et al. (45), daß gereinigtes Haptoglobin in der nach W i n z l e r bestimmten Seromucoidfraktion eines Serums, dem man es vorher zugefügt hatte, nach Zugabe von Perchlorsäure nicht wieder entdeckt werden konnte, ließ darauf schließen, daß das Serumhaptoglobin an andere Serumproteine gebunden sei, mit denen es auf Zugabe von Perchlorsäure ausfällt. Dies wurde 1956 von S o n n e t (91) bestätigt.

Tabelle 1

Bestandteil	g/100 g Trockengewicht
N	12,3
Eiweiß	83
Glucosamin	5,7
Galactose-Mannose	11,3
Hexosen	14,7
Neuraminsäure	4,5
S	1,68

Tab. 1: Chemische Zusammensetzung von Hp Typ 1-1 nach J a y l e und B o u s s i e r 1954 (aus N y m a n (66)).

Der Typ 2-2 hat mit seiner niedrigst polymerisierten Komponente (vgl. unten) ein MG von etwa 169 000 und seine chemische Zusammensetzung ist gleich der des Typs 1-1. Typ 2-2 wurde 1958 von B o u s s i e r rein dargestellt (14).

Tabelle 2 zeigt einige von G u i n a n d et al. (27) 1956 angegebene physikalische Konstanten des Typs 1-1 und seines Komplexes mit Hämoglobin.

Tabelle 2

	pHi	Hp 1-1 4,1	Hb-Hp 1-1
Isoelektrischer Punkt			
Sedimentationskonst.	$S_{20,w}$	$4,4 \pm 0,1 \text{ S}$	$6,3 \pm 0,3 \text{ S}$
Diffusionskonstante	D	$4,8 \pm 0,2 \times 10^{-7}$	$3,5 \pm 0,2 \times 10^{-7}$
Elektrophoret. Beweglichkeit (Phosphatpuffer pH 7,6 $\mu = 0,2$)	u	$-3,3 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{Volt}/\text{sec}$	
Optische Drehung	α	$- 50^\circ$	
Molekulargewicht	MG	85 000	155 000

Tab. 2: Physikalische Konstanten des Haptoglobins Typ 1-1 und seines Komplexes mit Hämoglobin (aus (66)).

Untersuchungen der elektrophoretischen Beweglichkeit des Haptoglobins ergaben, daß es in der freien Elektrophorese, in der Papierelektrophorese und in der Agarelektrophorese mit den α_2 -Globulinen wandert (5, 15, 36, 40, 80). Mit diesen Methoden ist eine eindeutige Differenzierung des Haptoglobins bisher jedoch nicht möglich. Erst mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese konnte S m i t h i e s (87) zeigen, daß menschliche Seren normalerweise nach Beweglichkeit und Zahl ihrer zur Bindung von Hämoglobin fähigen Fraktionen in drei Gruppen unterteilt werden können:

- Hp 1-1: 1 Hb-bindende Fraktion mit schneller anodischer Beweglichkeit.
- Hp 2-2: 3-4 Hb-bindende Fraktionen mit geringerer anodischer Beweglichkeit.
- Hp 2-1: 5-6 Hb-bindende Fraktionen, von denen eine die gleiche Beweglichkeit wie Hp 1-1, die anderen geringere aufweisen (Vgl. Abb. II u. III).

Diese Beobachtungen werden durch Untersuchungen mit der Ultrazentrifuge bestätigt (5, 11, 27). Dabei hat die schnelle Komponente, die nur in Typ 1-1 und 2-1 gegeben ist, ein MG von etwa 85 000. Typ 2-1 und 2-2 besitzen Komponenten mit doppeltem und vielfachem MG.

Die mit den verschiedenen Elektrophoreseverfahren und der Ultrazentrifugierung gewonnenen Ergebnisse lassen sich mit einer Theorie von Allison (2) deuten. Diese basiert auf der Annahme von Smithies und Walker (90), wonach die Haptoglobintypen 1-1, 2-1 und 2-2 jeweils durch ein einfaches Paar alleler autosomaler Gene festgelegt sein sollen. Die Annahme eines solchen Erbgangs kann, von wenigen Ausnahmen abgesehen, als durch Familienuntersuchungen bestätigt gelten (3, 11). Die drei Genotypen Hp^1/Hp^1 , Hp^2/Hp^1 und Hp^2/Hp^2 entsprechen demnach den Phänotypen Hp 1-1, Hp 2-1 und Hp 2-2. Allison schlägt nun folgendes Bild vor: Die einfachen Haptoglobulinmoleküle haben einander ergänzende Bindeglieder, durch die sie sich zueinanderketten können. Das durch das Gen Hp^1 bestimmte Proteinmolekül Hp 1 besitzt nur ein solches Bindeglied, während das Proteinmolekül Hp 2 außerdem noch ein ergänzendes Bindeglied aufweist und bei pH 7,4 eine gegenüber Hp 1 geringere negative Ladung besitzt. Da das Gen nur durch das Gen Hp^2 bestimmte Typ 1-1-Moleküle mit dem ergänzenden Bindeglied vorliegen, treten in solchen Fällen nur Monomere auf. Das durch das Gen Hp^2 bestimmte Proteinmolekül Hp 2 besitzt beide Arten von Bindegliedern, so daß in Hp^2/Hp^2 -homozygoten die meisten Polymere bilden können. Mit verschiedenen Polymeren trennen sich in der stärkegelelektrophorese so daß verschiedene Banden sichtbar werden, die gegen den Ursprung zu schwächer sind, da die höchsten Polymere am schwächsten vertreten sind.

In den Heterozygoten Hp^2/Hp^1 werden Hp 1- und Hp 2-Moleküle nebeneinander gebildet. Sie formen gemischte Polymere, von denen jedes jedoch nur einen Hp 1-Bestandteil enthalten kann. Am stärksten ist das Dimer vertreten, die Häufigkeit geht mit steigender Polymerisation zurück. Da das Hp 1-Molekül eine stärkere negative Ladung besitzt, haben die gemischten Polymere eine größere elektrophoretische Beweglichkeit als die reinen Hp 2-2-Polymere. Werden annähernd gleich viele Hp 1- und Hp 2-Moleküle gebildet, so können

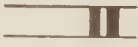
<u>Genotypus</u>		<u>Phänotypus</u>
$\text{Hp}^1 \text{Hp}^1$	$\longleftrightarrow$	$\text{Hp} 1-1$ 
$\text{Hp}^2 \text{Hp}^1$	$\longleftrightarrow$	$\text{Hp} 2-1$ 
$\text{Hp}^2 \text{Hp}^2$	$\longleftrightarrow$	$\text{Hp} 2-2$ 

Abb. II, Schematische Darstellung der mit der Stärkegel-Elektrophorese nachweisbaren Haptoglobin-Typen Hp 1-1, Hp 2-1 und Hp 2-2, sowie der jeweiligen Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp (aus (7)).

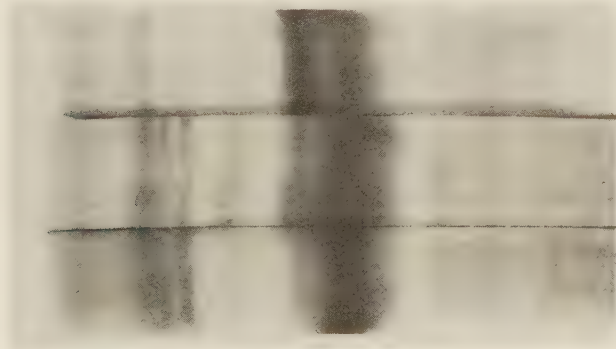


Abb. III, Diagnostizierte Proben, wie sie bei der unten beschriebenen Modifikation der Smithies'schen Methode nach Baitsch anfallen. Es handelt sich also bei beiden Abbildungen (II u. III) nicht um die reinen Haptoglobine, sondern um die Komplexe mit Hämoglobin.

G i b l e t t (24) und S m i t h i e s (88) beschrieben außerdem 1959 einen als Hp 2-1 mod. bezeichneten Typ mit modifizierten Eigenschaften: er besitzt nur zwei deutlich nachweisbare hämoglobinbindende Fraktionen. Diese Modifikation wäre nach A l l i s o n zu erklären durch die Annahme, daß Hp 1 vermehrt gebildet wird. Es müßten dann mehr Hp 1 Monomere und Hp 2-1 Dimere auftreten, dafür aber entsprechend weniger oder praktisch keine nachweisbaren Polymere. Diese Typen sind extrem selten und konnten von B a i t s c h (6) unter mehr als 23 000 Proben nicht gesichert werden. Sie sollen gehäuft auftreten in Populationen, in denen auch Ahaptoglobinämien häufiger sind (29a). Ahaptoglobinämien, gekennzeichnet durch das Fehlen nachweisbaren Haptoglobins, sind in Europa ebenfalls selten, die Häufigkeit liegt unter 1% (3, 5, 29). Bei afrikanischen Negern ist die Häufigkeit größer (3), bei amerikanischen Negern wieder geringer (24). Genetik und Genese der Ahaptoglobinämien ist vielfältig (5), so soll ein Teil der Fälle sekundär durch übermäßigen Haptoglobinverbrauch bei hämolytischen Prozessen bedingt sein (16, 65). Eine erbliche Form analog den bisher bekannten Defektproteinämien wird diskutiert (5). Ferner wird angenommen, daß ein Suppressor-Gen die Haptoglobinsynthese unterdrücken kann (22). Auch Umwelteinflüsse sollen eine Rolle spielen (10). Andere sehr seltene atypische Haptoglobinemuster sind der Typ Hp Ca mit verdoppelter zweiter Bande (5, 22), wobei allerdings an Interferenzerscheinungen bei unvollständiger Absättigung des Haptoglobins zu denken ist (5, 50, 51, 98) und die Befunde bei Kontrollen nicht zu reproduzieren waren (5); ferner der J o h n s o n-Typ mit fehlender zweiter Bande (5, 89) und atypische Muster des Typs f (12), bei denen es sich möglicherweise auch nicht um genetisch selbständige Formen handelt, und die, wie auch Fälle vom Typ 2-1 mod., zumindest teilweise in die sogenannten weak-Muster eingeordnet werden (5), die bei niedrigen Haptoglobinkonzentrationen zu beobachten sind.

Die Affinität zwischen Haptoglobin und Hämoglobin ist stark. Unter physiologischen Bedingungen ist der Komplex praktisch undissoziiert (66). Unter Normalbedingungen (Barbituratpuffer pH 8,6 und bei Verwendung der üblichen elektrophoretischen Methoden) hat Haptoglobin eine Beweglichkeit, die es in den Bereich der α_2 -Globuline lokali-

siert. Die Beweglichkeit des Komplexes liegt unter denselben Umständen dagegen zwischen der der α_2 - und der der β_1 -Globuline (36, 80). Der isoelektrische Punkt des Komplexes unterscheidet sich von dem des Hämoglobins (pH 6,9) und dem des Haptoglobins (Hp 1-1: pH 4,1) : er liegt bei pH 5,8 (80). Das Molekulargewicht des Komplexes mit Typ 1-1 wird mit 155 000 angegeben (27), der Komplex ist äquimolekular: ein Molekül Haptoglobin Typ 1-1 bindet ein Molekül Hämoglobin (39). Über die Art der Bindung sowie über die daran beteiligten Gruppen ist noch nicht viel bekannt. Reaktionen, die am Eisen- oder diesem benachbarten Atomen des Hämoglobins ablaufen, beeinträchtigen die Komplexbildung nicht: COHb, MetHb, CNHb werden in gleichem Maße gebunden wie OxyHb oder reduziertes Hämoglobin (32, 80). Umgekehrt scheint die Komplexbildung die Reaktionstendenz des Fe-Atoms nicht zu beeinflussen und die charakteristischen optischen Absorptionsbanden des Hämoglobins sind vor und nach der Reaktion mit Haptoglobin gleich (80). Es kann demnach als sicher gelten, daß die Hämgruppen an der Reaktion nicht teilhaben. Haematin wird von Haptoglobin nicht gebunden (66). Nach Robert, Bous sier und Jay le (76) sind wahrscheinlich auch keine -S-S-Gruppen an der Reaktion beteiligt: Haptoglobin soll keine freien -S-H-Gruppen haben und der Komplex davon die gleiche Anzahl wie freies Hämoglobin besitzen. Vergleichsuntersuchungen mit Hämoglobin und nativem Globin haben ergeben, daß Globin die hämoglobinbindenden Gruppen des Haptoglobins blockieren kann (80; L a u r e l l 1959 zit. nach 66). Doch scheinen geringere Unterschiede in der Struktur des Globins keinen wesentlichen Einfluß auf die Affinität zum Haptoglobin zu haben, denn dieses bindet menschliches Hämoglobin genauso wie Hämoglobin von Pferd, Rind, Kaninchen und einer Anzahl anderer Tierarten (18, 32, 80) und fetales Hämoglobin wird in gleichem Maße gebunden wie normales Hämoglobin vom Erwachsenen (80). (Myoglobin wird von Haptoglobin nicht gebunden (31)).

Diskutiert werden Bindungen zwischen Aminogruppen des Hämoglobins und Carboxylgruppen des Haptoglobins (80), Ionenbindungen zwischen sauren Gruppen am Haptoglobin (pHi 4,1) und basischen Gruppen am Hämoglobin (pHi 7) (75), sowie elektrostatische bzw. van der Wa a l'sche Kräfte zwischen sich gut aneinanderlagernden Oberflächen (8). Nach Robert, B a j i c und Jay le (75) ist anzunehmen, daß die Kohlenhydrate des Haptoglobinmoleküls

an der Reaktion teilnehmen.

Die Komplexbildung zeitigt eine etwa vierfache Steigerung der Peroxydaseaktivität des Hämoglobins. Dabei ist die Aktivität innerhalb gewisser Grenzen eine lineare Funktion der Hämoglobinkonzentration (66), wogegen sie sich bei freiem Hämoglobin als eine logarithmische Funktion der Konzentration ergibt (32, 100). Das pH-Optimum liegt dabei für den Komplex bei pH 4,4, für freies Hämoglobin bei pH 5,6 (66).

Genaue Untersuchungen über Stoffwechsel und Funktion des Haptoglobins liegen noch nicht vor. J a y l e und B o u s s i e r (39) bauten auf klinische Beobachtungen 1955 eine Hypothese auf, derzufolge die Fibrocyten das Haptoglobin produzieren sollten. Ein Teil davon sollte mit von den Mastzellen gebildeten Hyaluronaten und Chondroitinsulfaten zusammen die Grundsubstanz des kollagenen Bindegewebes bilden und durch Depolymerisierung des letzteren unter dem Einfluß von Enzymen (Hyaluronidasen) wieder daraus entlassen werden. Der restliche Teil und dieses nun wieder freie Haptoglobin sollten auf dem Blutweg in die Leber wandern, wo die Moleküle in zwei Teile zerfallen sollten: einen kohlehydratreichen Anteil, der das Orosomucoidmolekül (α_1 -Mucoid) darstellen sollte, und einen kohlehydratärmeren Anteil, der zu Fibrinogen polymerisiert werden sollte. Diese Hypothese würde Beziehungen zwischen Haptoglobinspiegel, Fibrinogenspiegel und dem Orosomucoidstoffwechsel erklären (Zusammenhänge zwischen Haptoglobin- und Fibrinogenspiegel wurden teils unter Zugrundelegung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit als Maß für den Gehalt des Plasmas an Fibrinogen (38, 41, 44), was nicht unbedingt erlaubt erscheint (81), teils aber auch direkt durch Fibrinogenspiegelbestimmungen ermittelt (90, 91)). Die Theorie wird durch Untersuchungen von J a y l e , S e r p i c e l l i und R o b e r t von 1956 (45) in Frage gestellt, die gefunden haben, daß die Schwankungsübereinstimmung zwischen Haptoglobin- und α_1 -Mucoidspiegel nicht regelmäßig sei, doch zeigten weitere Untersuchungen (66), daß das Orosomucoid die ausschlaggebende Variable der α_1 -Mucoidfraktion darstellt, wobei sich die Umsatzquote des Orosomucoids als etwa gleich der des Fibrinogens und des Haptoglobins erwies. Nach neueren Untersuchungen (47) soll Haptoglobin doch in der Leber

gebildet werden, wobei die täglich gebildete Menge offenbar das zwei- bis dreifache derjenigen Menge beträgt, die zur Bindung der im Plasma vorhandenen Hämoglobinspuren verbraucht wird (23). S o n n e t (91) lieferte 1956 Ergebnisse, nach denen es unmöglich erscheint, daß Neuraminsäure und Fucose als Bestandteile der Kohlenhydratkomponente der Glucoproteide in der Leber gebildet werden. Auf Grund dieser Beobachtungen und von Untersuchungen von M i l l e r et al. (60, 61) sowie von R o b e r t s und B r a d i s h (78), die annehmen, daß die Proteinkomponente der α -Globuline in der Leber gebildet werde, glaubt S o n n e t, daß die Seromucoide des Plasmas doppelten Ursprungs seien: die Eiweißkomponente leite sich von der Leber her und der Kohlenhydratanteil aus dem kollagenen Bindegewebe. Auch J a y l e und M o r e t t i (90) nehmen jetzt an, daß das Haptoglobin in der Leber gebildet wird, wobei allerdings enge Beziehungen zwischen dem Stoffwechsel des Haptoglobins und besonders des Grosomucoids zu dem des Bindegewebes bestehen.

Experimente mit intravenöser Applikation von Hämoglobin haben gezeigt, daß das Hämoglobin sofort an das erreichbare Haptoglobin des Plasmas gebunden wird. Der Komplex wird dann als ganzes mit einer konstanten Quote von etwa 0,3 bis 0,8 g/Stunde aus dem strömenden Blut eliminiert. Die Tatsache, daß die Haptoglobinkonzentration im Blut ihren ursprünglichen Wert normalerweise erst nach fünf bis sieben Tagen wieder erreicht, spricht für die Annahme, daß an Hämoglobin gebundenes Haptoglobin nicht nochmals erscheint und also nicht mehr zur Bindung von Hämoglobin Verwendung finden kann. So ist möglicherweise die Haptoglobinverbrauchsquote wenigstens teilweise eine Funktion der intravasalen Hämolyse (52, 53). Jedenfalls verhindert die intravasale Bildung des Komplexes mit Haptoglobin die Ausscheidung von Hämoglobin und damit von Eisen über die Niere (1, 4, 53). Auch freies Haptoglobin wird normalerweise nicht mit dem Harn ausgeschieden. Nur bei schweren Erkrankungen der Nieren konnte gelegentlich Haptoglobin vom Typ 1-1 mit seinem geringeren MG und noch seltener vom Typ 2-1 im Urin nachgewiesen werden, wogegen der Typ 2-2 nie gefunden wurde (28, 36, 56).

Prinzipien der wichtigsten Methoden zur Bestimmung des Serum-
haptoglobins

a) Die qualitative Bestimmung mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese
nach S m i t h i e s (87)

Zur Differenzierung der Haptoglobintypen läßt man unter einer Gleichstromspannung das Serumeiweiß durch ein basisch gepuffertes Gel aus partiell hydrolysierter Kartoffelstärke wandern. Dabei wird die Wanderungsgeschwindigkeit durch Ladung und Größe der Moleküle bestimmt, denn das Stärkegel besitzt eine ausgesprochene Siebwirkung. Günstige Bedingungen vorausgesetzt, gelingt so eine Trennung der Serumproteine in 18 und mehr Fraktionen.

Die Stärkegelelektrophorese liefert ein anderes Muster als die Papierelektrophorese. Von der Kathode zur Anode ergibt sich dabei folgende Reihenfolge: γ -Globuline, s- α_2 -Globulin, Hp-System, β -Globuline (Transferrin), f- α_2 -Globulin, mehrere sogenannte Postalbumine, Albumin, zwei Präalbumine (vgl. Abb. IV).

Das Muster des freien Haptoglobins vom Typ 1-1 weist bei Amidoschwarzfärbung in der Stärkegelelektrophorese eine einzige, fast mit dem β -Globulin (Transferrin) zusammenfließende Bande auf. Der Komplex mit Hämoglobin wandert dagegen deutlich langsamer als das β -Globulin. Die Muster der freien Haptoglobine der Typen 2-1 und 2-2 sind durch fünf und mehr Banden gekennzeichnet, die verschieden stark ausgeprägt und zwischen dem Transferrin und der meist kräftig ausgeprägten Bande des s- α_2 -Globulins verschieden lokalisiert sind. Bei Benzidinfärbung werden in der Regel nur das nicht gebundene Hämoglobin und der Komplex mit Haptoglobin sichtbar, doch ist hier die Empfindlichkeit für Benzidin größer als für Amidoschwarz, so daß mit der Benzidinfärbung noch Konzentrationen deutlich darstellbar sind, die auf Amidoschwarz nicht mehr ansprechen.

Eine Modifikation dieser Methode von S m i t h i e s nach B a i t s c h (5) wurde auch bei meinen Untersuchungen angewandt. Das Verfahren wird unten im Einzelnen beschrieben.

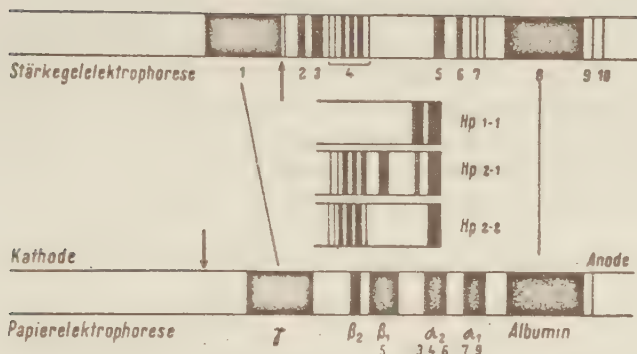


Abb. IV. Schematische Gegenüberstellung der Serumproteinmuster (Amidoschwarzfärbung) bei der Stärkegelelektrophorese nach Smithies und der Papiergelelektrophorese. Es bedeuten: 1 = γ -Globulin; 2 = hochmolekulares β -Lipoprotein; 3 = α_2 -Makroglobulin (s - α_2 -Globulin); 4 = Haptoglobin Typ 2-2 (darunter Haptoglobintypen Hp 1-1, Hp 2-1, Hp 2-2 als Hp-Hb-Komplexe; die erste Bande kennzeichnet das freie Hb); 5 = Transferrin; 6 = Coeruloplasmin (f - α_2 -Globulin); 7 = 2-3 Postalbumine; 8 = Albumin; 9 = Präalbumin₁ (wahrscheinlich identisch mit dem Orosomucoid); 10 = Präalbumin₂. Die Zahlen unter den Banden bei der Papiergelelektrophorese geben an, wo die soeben aufgezählten Proteine lokalisiert sind. Die Pfeile bezeichnen die Auftragsstellen für die Serumproben (nach Baitsch und Liebrich (5)).

b) Quantitative Methoden und Maßeinheiten

Die bis heute zur Verfügung stehenden Methoden (J a y l e , zit. (66)) zur quantitativen Haptoglobinbestimmung beruhen auf der Fähigkeit des Haptoglobins, stöchiometrisch mit Hämoglobin zu reagieren und dabei dessen Peroxydaseaktivität beträchtlich zu steigern. Man kann die Peroxydaseaktivität des Komplexes und damit seine in einer Lösung gegebene Menge messen (vgl. oben Seite 12).

Nach Sättigung des Haptoglobins einer gegebenen Serummenge mit Hämoglobin wird die Fähigkeit des Gemisches, die Reaktion

$$\text{C}_2\text{H}_5\text{OOH} + 2 \text{J}^- + 2 \text{H}^+ \longrightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{J}_2 + \text{H}_2\text{O}$$

zu katalysieren, unter Normalbedingungen (pH, Temperatur, Zeit) gemessen (Dabei entsteht also nach Aufnahme zweier Elektronen - von zwei Jodidionen aus einer zugegebenen Jodidlösung - durch das aus Äthylhydroperoxyd freiwerdende Sauerstoffatom elementares Jod). Die anfallende Jodmenge wird durch Titration mit Natriumthiosulfat ermittelt. Sie ist direkt proportional der Menge des die Reaktion katalysierenden Komplexes aus Hämoglobin und Haptoglobin. Die zur Titration nötige Menge Natriumthiosulfat liefert also ein Maß für den Haptoglobingehalt eines titrierten Serums.

Folgende Maßeinheiten sind gebräuchlich: Titrationswert; Haptoglobinindex (UI); absolute Haptoglobinmenge in 100 ml Serum; Hämoglobinbindungskapazität von 100 ml Serum (HbBC).

Als "Titrationswert" wird die Menge 0,01 n $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ verstanden, die bei der Titration einer Serum enthaltenden Probe verbraucht wird, abzüglich der Menge, die ein Muster des Gemisches ohne Serum verbraucht. Von dieser Einheit wird bei der unten beschriebenen Aktivierungsmethode zur Errechnung des Haptoglobinindex ausgegangen.

Die Einheit des "Haptoglobinindex" entspricht der Haptoglobinkonzentration in einem Serum, das bei gleichen Mengen eine in Bezug auf das Hämoglobingesamt-molekül 1/80 000 molare Hämoglobininlösung sättigt (66). Nach der Formel

$$\frac{\text{Hp-Index} \times 85\,000 \times 100}{80\,000} = \text{Hp mg in 100 ml Serum}$$

läßt sich die absolute in 100 ml Serum enthaltene Haptoglobinemenge errechnen, wobei folgende Tatsachen zugrunde liegen: Der Komplex enthält äquimolekulare Mengen Hämoglobin und Haptoglobin; Haptoglobin hat ein MG von 85 000; Dimere und Polymere des Haptoglobins binden jeweils zwei bzw. mehrere Moleküle Hämoglobin, eine 1/80 000 molare Haptoglobininlösung bindet also das Hämoglobin der gleichen Menge einer 1/80 000 molaren Hämoglobininlösung. Eine HI-Einheit entspricht demzufolge

$$\frac{85\ 000}{80\ 000} \text{ g/l} = 1,0625 \text{ g/l} = 106,25 \text{ mg/100 ml}$$

Die "Hämoglobinbindungskapazität" (HbBC = Hb binding capacity) ist diejenige Menge Hämoglobin in mg, die durch das in 100 ml Serum enthaltene Haptoglobin gebunden werden kann. Mit dieser Einheit wird bei der unten beschriebenen Sättigungsmethode gemessen.

J a y l e hat zwei Methoden zur quantitativen Haptoglobinbestimmung mit dem Peroxydasesystem beschrieben (35). Bei der Sättigungsmethode werden steigende Volumina des zu untersuchenden Serums zu einer konstanten Menge einer Lösung von Pferdehämoglobin gegeben und die katalysierende Wirkung des Gemisches bestimmt. Dabei steigt die Peroxydaseaktivität mit steigender Serumkonzentration, bis das Hämoglobin mit Haptoglobin gesättigt ist. Die HbBC ist dann umgekehrt proportional der geringsten Menge Serums, mit der maximale Fermentaktivität erzielt wird, dividiert durch die verwendete Menge Hämoglobin:

$$\text{HbBC mg/100 ml} = \frac{\text{Hb mg} \times 100}{\text{Serum ml}}$$

Bei der Aktivierungsmethode wird eine gegebene Menge des zu untersuchenden Serums mit Pferdehämoglobin gemischt. Dann wird die Peroxydaseaktivität des gebildeten Komplexes bestimmt. Eine Modifikation dieser Methode wurde bei den dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen angewendet und das Verfahren wird daher unten im Einzelnen beschrieben.

Mögliche Fehlerquellen der beiden Methoden:

1. Die verwendeten Seren können unterschiedliche Mengen menschlichen Hämoglobins enthalten.
2. Hämoglobininlösungen lassen sich nicht standardisieren.

3. Serumkomponenten, die die Bildung und Peroxydasewirksamkeit des Komplexes behindern können.
4. Serumkomponenten außer Haptoglobin, die die Peroxydasewirksamkeit des Hämoglobins beeinflussen.
5. Höhere Jodkonzentrationen senken die Peroxydasewirksamkeit des Komplexes.

Zur ersten der genannten möglichen Fehlerquellen ist zu sagen, daß in gewissem Maße alle verwendeten Seren menschliches Hämoglobin enthalten. C h a p l i n gibt 1959 (zit. N y m a n (66)) an, daß normalerweise etwa 0,4 mg Hämoglobin/100 ml als Komplex mit Haptoglobin im menschlichen Plasma vorhanden seien. Dazu kommen eventuelle hämolytische Verunreinigungen bei der Gewinnung der Seren. Damit wird klar, daß die bei der Analyse gemessene Peroxydaseaktivität zum Teil einem Komplex des Haptoglobins mit menschlichem Hämoglobin und nicht nur einem Komplex mit Pferdehämoglobin zuzuschreiben ist. Die Aktivität des ersteren Komplexes ist aber nur etwa halb so hoch wie die des letzteren. Die gefundenen Werte werden also zu niedrig liegen.

Die zweite genannte Fehlerquelle ergibt sich aus Folgendem: Bei den von mir angestellten Untersuchungen wurde an jedem Tag eine frische Lösung von Pferdehämoglobin angesetzt, deren Fermentwirksamkeit jeweils gemessen wurde. Dabei ergab sich, daß die Aktivität immer etwas variierte. Dieser Fehler ist durch jeweils eigene Bestimmung der verwendeten Hämoglobinlösung zu eliminieren.

Über die Frage, ob sich im Serum Substanzen finden, die die Bildung des Komplexes und seine Peroxydaseaktivität behindern, sind nach N y m a n noch keine systematischen Untersuchungen angestellt worden. N y m a n (66) bestätigt jedoch Beobachtungen von R o b e r t et al. von 1956 (75), daß Heparin nicht nur die Fermentaktivität des Komplexes, sondern auch die Komplexbildung behindere. Sie gibt sogar an, daß Heparinkonzentrationen über 0,4 mg/ml Serum den Komplex teilweise spalten konnten (66).

Zu der Frage, ob sich im Serum außer Haptoglobin noch andere Komponenten finden, die die Peroxydaseaktivität des Hämoglobins positiv oder negativ beeinflussen, hat N y m a n Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse von ihr dahingehend interpre-

tiert werden, daß es außer Haptoglobin im Serum wohl noch Substanzen gebe, die die Aktivität des Hämoglobins steigern, daß dieser Tatsache aber wegen nur geringer Auswirkung keine Bedeutung als Fehlerquelle beizumessen sei. Auch einen die Fermentwirksamkeit des Hämoglobins vermindernenden Faktor sollen zumindest einige Seren enthalten; das komplexgebundene soll diesem gegenüber unempfindlicher sein als freies Hämoglobin.

N y m a n (66) bestätigt die Beobachtung van R o y e n s (80) von 1955, daß die Peroxydaseaktivität des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes mit steigender Jodkonzentration im Reaktionsgemisch sinkt. Nach van R o y e n sind allerdings Konzentrationen, wie sie bei diesen von J a y l e angegebenen Methoden erreicht werden, noch ohne hemmenden Einfluß auf die Fermentwirksamkeit des Komplexes. Nach N y m a n hemmt Jod freies menschliches Hämoglobin und seinen Komplex mit Haptoglobin stärker als Pferdehämoglobin und seinen Komplex mit Haptoglobin. Sie empfiehlt jedoch bei verbrauchten Thiosulfatmengen von mehr als 1,7 ml (0,01 n) einen Ansatz mit verdünnten Seren.

Bei einer anderen Methode (19) werden Wasserstoffperoxyd statt Äthylhydroperoxyd und Guajakol als Indikator verwendet, welches bei der Reaktion in Tetraguajakol umgewandelt wird, das photometrisch bestimmt wird. Dabei ist die Reaktionsgeschwindigkeit das Maß für den Haptoglobingehalt des Serums.

Schließlich wurde eine elektrophoretische Methode (53, 66) angegeben, die darauf beruht, daß der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex eine größere Wanderungsgeschwindigkeit als das freie Hämoglobin besitzt. Serum wird mit steigenden Mengen Hämoglobin versetzt, der Papierelektrophorese unterzogen und mit Leucomalachitgrün gefärbt. Bestimmt wird die Hämoglobinkonzentration, bei der nach Zugabe des Serums kein freies Haptoglobin mehr nachweisbar ist. Dieser Wert entspricht der Hämoglobinbindungskapazität.

Klinisch-diagnostische Bedeutung des Haptoglobins

a) Normalwerte

Nach J a y l e (41) ist der Haptoglobinspiegel eines Menschen sehr konstant. J a y l e und B o u s s i e r fanden 1955 (39) bei 1000 gesunden Männern einen HI von durchschnittlich

0,89 $\pm$ 0,37. Er lag bei 0,70 um das zwanzigste und bei 0,98 um das fünfzigste Lebensjahr. Als obere Grenze für normale Werte geben die genannten Autoren einen HI von 1,4 an. (W o u t e r s (102) gibt als obere Grenze bereits 1,2, L a c a p è r e et al. (49) erst 1,5 an.) A l l i s o n (1) nennt für die Typen 1-1 und 2-1 Durchschnittswerte von 130 $\pm$ 26 mg HbBC/100 ml und für Typ 2-2 100 $\pm$ 20 mg HbBC/100 ml. Die Zahl der untersuchten Seren ist dabei nicht angegeben. N y m a n (66) fand bei 277 gesunden Personen von 18 bis 60 Jahren die aus Tabelle 3 ersichtlichen Werte (N y m a n drückt ihre Ergebnisse in Einheiten der Hämoglobinbindungskapazität aus. Im Interesse der Übersichtlichkeit werden die Werte hier in HI-Einheiten angegeben).

	Typ	Durchschnitts- HI	%-Verteilung
Gesamtes			
Serummaterial		1,33	
	1-1	1,64	21,3%
	2-1	1,30	46,9%
	2-2	0,99	31,1%
Männer gesamt		1,37	
	1-1	1,74	
	2-1	1,40	
	2-2	1,06	
Frauen gesamt		1,14	
	1-1	1,39	
	2-1	1,15	
	2-2	0,95	

Tabelle 3. Auszug aus einer Tabelle von N y m a n (66) mit Ergebnissen aus Untersuchungen der Seren von 277 gesunden, nicht miteinander verwandten Versuchspersonen. Die Ergebnisse wurden hier im Interesse der Übersichtlichkeit nach einer von N y m a n angegebenen Formel auf HI-Werte umgerechnet.

Es zeigt sich, daß die von N y m a n gefundenen Durchschnittswerte deutlich über den von J a y l e und B o u s s i e r angegebenen liegen. Da dieser Unterschied der Ergebnisse auf Verschiedenheiten in der Ausführung der Bestimmungsmethode beruhen oder ortsbedingt sein kann, habe ich mit der von mir angewandten Modifikation der J a y l e 'schen Methode an 299 Blutspenderseren aus dem oberbayerischen Raum die Durchschnittswerte ermittelt.

Verschiedene Autoren (1, 52, 66, 72, 95) haben gefunden, daß beim Neugeborenen meist kein Haptoglobin im Serum zu finden sei, sondern daß die Synthese erst in den ersten Lebenswochen einsetze, also zu einer Zeit, in der der Säugling mit der eigenen Globulinsynthese beginnt. W i g a n d (99) gibt Beobachtungen an, die ihn vermuten lassen, daß sich im Serum des Neugeborenen zunächst noch durch die Placenta gewandertes Haptoglobin finde, doch konnte durch K a h l i c h - K ö n n e r und W e i p p l (46) 1960 bereits am dritten Lebenstag individuelles Haptoglobin nachgewiesen werden, wobei es sich nicht um den Typus der Mutter handelte.

Nachuntersuchungen von N y m a n (66) über die Angabe von J a y l e und B o u s s i e r, daß der Haptoglobinspiegel mit dem Alter steige, die sie an 22 Personen zwischen 55 und 90 Jahren anstellte, ergaben einen Durchschnitts-HI, der nur wenig über dem Normalen lag. Da diese Personen nicht gründlich klinisch untersucht worden waren, ist dem Ergebnis aber insofern nur bedingte Bedeutung beizumessen, als nicht feststeht, ob die Erhöhungen nicht pathologischen Gegebenheiten zugeschrieben werden müssen.

Tagesschwankungen des Haptoglobinspiegels im Serum konnten von N y m a n nicht festgestellt werden. Sie fand jedoch, daß der Gehalt an Haptoglobin im Serum geschlechtsreifer Frauen bei der Menstruation ansteigt, während ein Absinken bei der Ovulation möglicherweise dem hohen Oestrogenspiegel während dieser Phase zuzuschreiben ist. Der Durchschnitt dieser HI-Schwankungen lag bei etwa 0,18 (N y m a n gibt jedoch auch die Kurve der HI-Schwankungen bei einer gesunden Frau an, bei der die Schwankung etwa 0,6 erreichte). L a c o m m e hat gezeigt, daß während der Schwangerschaft keine Schwankungen auftreten, daß aber nach der Entbindung ein schnelles Ansteigen zu verzeichnen ist (nach 72).

Auf die möglichen Gründe für das Fehlen nachweisbaren Haptoglobins im Serum wurde bereits oben eingegangen.

b) Pathologische Werte

Eine Reihe von Autoren hat mit verschiedenen Krankheitsprozessen einhergehende Schwankungen des HI angegeben. So wurden in der Regel

Erhöhungen gefunden bei Krankheiten, die mit gesteigertem Gewebsab- oder -umbau einhergehen, also bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten (38, 66, 70), bei sonstigen entzündlichen und nekrotischen (1, 16, 70), sowie bei verschiedenen neoplastischen Prozessen (16, 66, 70, 77, 102). Dabei werden im Einzelnen Pneumonien, Masern, Diphtherie, Meningitis, Rheuma- (48, 49, 70) und Kollagenkrankheiten (38), Gallengangsaffektionen und Stauungsikterus (66) sowie Stressreaktionen (38) aufgezählt. Nach neueren Untersuchungen von Kluthe und Müller (48) ist der HI insbesondere bei chronischer Polyarthrititis und Morbus Bechterew oft stark erhöht. Dabei soll die Höhe der Werte der entzündlichen Aktivität entsprechen und mit den Werten des C-reaktiven Proteins korrelieren, dagegen nicht mit Werten des Antistreptolysintiters, des Rheumafaktors und von Antikörpern gegen die vom Krankheitsprozeß befallenen Gewebe.

In Untersuchungen von Schumacher und Schlumberger (82) konnte gezeigt werden, daß die Größe einer traumatischen Gewebsschädigung das Ausmaß der rasch einsetzenden Haptoglobolvermehrung entscheidend beeinflußt und daß der dabei beobachtete Anstieg der α_2 -Globulinfraktion weitgehend der Haptoglobolvermehrung zuzuschreiben ist (83). Bei akuten Infektionen steigt auch der Spiegel der α_2 -Globulin-Restfraktion an, jedoch nur wesentlich weniger und außerdem später und länger anhaltend. Nur bei der Nephrose (39) und anscheinend auch bei entzündlichen Gallengangsprozessen mit Behinderung des Gallenabflusses (66) wurde bis jetzt auch ein bedeutenderer Anstieg der α_2 -Globulin-Restfraktion festgestellt.

Eine Erhöhung des Haptoglobinspiegels ist also ein äußerst unspezifisches Symptom (66), das bei Infektionskrankheiten, Krankheiten des rheumatischen Formenkreises, malignen Tumoren, Gewebsschädigungen beispielsweise nach chirurgischen Eingriffen und allgemein als Stressreaktion gefunden wird.

Das Serumhaptoglobin wurde vermindert gefunden vor allem bei allen Formen von intra- oder extravasaler Hämolyse (16, 17, 64, 68, 71) und gesteigertem intramedullärem Hämoglobinsatz (67), gelegentlich auch bei hepatozellulären Erkrankungen (64, 66) sowie bei Mononucleosen und Toxoplasmose (66).

Bei malignen Tumoren ergibt sich keine ganz eindeutige Linie. Auch bei ausgebreiteten Carcinomen können die Haptoglobinkwerte normal sein. N y m a n fand Erhöhungen hauptsächlich bei Patienten mit Lungen- und Skelettmetastasen, normale Werte eher bei Lebermetastasen, Mammacarcinomen und Carcinomen des Verdauungstraktes (66).

Auch bei Patienten mit inaktiven chronischen Erkrankungen, wie chronischer Nephritis, Leukämien (ohne Hämolyse), Arthrosis deformans wurden normale Werte gefunden. Ebenso bei der Lues und oft auch bei Allergien. In der Regel sind auch bei chronischen oder akuten Leberparenchymschäden und bei etwa der Hälfte der Fälle mit Gallengangshindernissen die Werte normal (66). Natürlich können letztlich auch normale Befunde resultieren, wenn Faktoren konkurrieren, die einerseits die Bildung und andererseits den Verbrauch von Haptoglobin fördern.

c) Hormonelle Einflüsse auf den Haptoglobinspiegel des Serums

Von mehreren Autoren werden hormonelle Einflüsse auf den HI des Serums beschrieben. Danach wird dieser durch Mineralokortikoide (Desoxycorticosteron) (59) und Androgene (93) gehoben. Dagegen senken nach Ergebnissen von N y m a n und B o r g l i n (nach 66, 13) Oestrogene den Haptoglobinspiegel. Danach wird bei gesunden Frauen durch Verabreichung von Diaethylstilboestrol und Aethinylöstradiol der HI erheblich gesenkt. Bei zusätzlicher Gabe von 17- α -methyl-19-nortestosteron steigt er wieder rapide an. Oestriol hat nicht diesen Effekt der beiden anderen Oestrogene. Die Autoren konnten zeigen, daß die Wirkung der beiden Stoffe weder durch eine Blutverdünnung noch durch einen Leberzellschaden zustande kommt. Vielmehr wird wahrscheinlich gemacht, daß ein erhöhter Erythrocytenabbau zumindest teilweise als Ursache in Frage kommt.

Über die Wirkung von Glukokortikoiden und ACTH werden in dieser Hinsicht einander anscheinend widersprechende Angaben gemacht:

J a y l e und B o u s s i e r (39) schreiben beiden einen hemmenden Einfluß auf die Haptoglobinsynthese zu. Dagegen beschreiben B r ü s und L e w i s (16) Fälle von Patienten mit hämolytischen Erkrankungen, bei denen erst nach ACTH- und Prednisolonthherapie wieder Haptoglobin im Serum nachweisbar wurde. Die Frage, ob die letztere Beobachtung allein durch eine Eindämmung der Hämolyse

auf die Hormontherapie hin zu erklären ist, - ob sich die Beobachtungen also nicht wirklich widersprechen, - ist noch offen. Nach neueren Untersuchungen von Mathies und Staiger (92) hatte bei Gesunden und frischoperierten Patienten die Steroidmedikation in Cushingschwellendosen eher eine geringe, nicht signifikante Steigerung des Serum-Haptoglobinspiegels zur Folge.

d) Korrelation zwischen Serum-Haptoglobinspiegel und anderen Plasma-
komponenten

Um den Aussagewert von Bestimmungen des Serum-Haptoglobinspiegels zu erhöhen, stellte Nyman Vergleichsuntersuchungen gegenüber Veränderungen anderer Plasma-Eiweißfraktionen an (66). Schwankungsübereinstimmungen zwischen Haptoglobin, Fibrinogen und Orosomucoid unter verschiedenen pathologischen Bedingungen waren von verschiedenen Autoren bereits festgestellt worden. Die Untersuchungen Nyman's ergaben nun bei verschiedenen Krankheitsbildern Unterschiede in den Verhältnissen der genannten Plasmaproteine zueinander, die diagnostisch wertvoll sein können. Nyman gibt folgende Kombinationen an:

- a) Hp erhöht - α_1 -Globulin erhöht - Fibrinogen erhöht:
charakteristisch für Gewebnekrosen und entzündliche Reaktionen.
- b) Hp normal - α_1 -Globulin erhöht - Fibrinogen erhöht:
läßt einen aktiven pathologischen Prozeß vermuten, der mit erhöhtem Hb-Abbau einhergeht, also z.B. akute Infektion mit Haemolyse.
Kommt auch vor bei akuten Affektionen der Gallenwege und bei Hyperbilirubinaemie.
- c) Hp normal - α_1 -Globulin erhöht - Fibrinogen normal oder erniedrigt:
hauptsächlich gefunden bei infektiösen Mononukleososen, bei denen der normale oder verminderte Fibrinogen-Spiegel einer gesteigerten Plasminaktivität im Plasma zuzuschreiben war, sowie bei Patienten mit Fibrinolyse und bei Lebermetastasen.
- d) Hp normal oder vermindert - α_1 -Globulin etwas erhöht - Fibrinogen etwas erhöht:
relativ typische Kombination bei akutem oder chronischem hepatozellulärem Versagen, mit dem eine Infektion, Thrombose o.ä. einhergeht. In diesen Fällen ist oft auch eine Erhöhung der übrigen α_2 -Globuline (außer Hp) festzustellen, die teilweise den α_2 -Makroglobulinen zuzuschreiben ist.

e) Hp erhöht - α_1 -Globulin normal - Fibrinogen erhöht oder normal:

Diese Variation wurde beobachtet sowohl bei Patienten mit Proteinurie (Verlust von Globulinen mit dem Urin), als auch (bei eiweiß-freiem Urin) bei Patienten mit unbehandelten Carcinomen ohne Komplikation. Sie trat dabei am häufigsten bei malignen Prozessen in Skelett oder Lunge auf.

Schwankungen der α_2 -Globuline in der Papierelektrophorese sind in der Regel fast ausschließlich den Schwankungen des Haptoglobins zuzurechnen (20, 55, 57, 85, 86). Messungen des HI und des prozentualen Anteils der α_2 -Globuline in der Papierelektrophorese werden daher in der Regel parallele Ergebnisse bringen. Es ist jedoch zu beachten, daß die Bestimmung des HI ein wesentlich empfindlicheres Instrument darstellt als die elektrophoretische Messung der α_2 -Globuline: ein Anstieg des HI auf das Doppelte wird bei der Papierelektrophorese nur geringe, in den physiologischen Schwankungsbereich der α_2 -Globuline fallende Veränderungen der letzteren bewirken (41). Der prozentuale Anteil des Haptoglobins an der Fraktion der α_2 -Globuline wurde von N y m a n (66) bei 109 Seren gesunder Versuchspersonen im Durchschnitt bei 24,2% gefunden.

S c h u m a c h e r und S c h l u m b e r g e r geben mit 21,1% einen etwas niedrigeren Anteil an (84).

Eine wichtige Ausnahme von der Regel, daß Schwankungen der α_2 -Globuline vorwiegend solchen der Haptoglobinkonzentration zuzuschreiben sind, stellt die Nephrose dar, bei der ein Anstieg der Haptoglobinkonzentration sowohl als auch des α_2 -Makroglobulins auftritt (58).

Eigene Untersuchungen

Bei den oben (S. 13) beschriebenen Zusammenhängen zwischen dem kollagenen Bindegewebe und dem Metabolismus des Hp, auf die auch unter Berücksichtigung der neuen Entstehungstheorie des Hp u. a. von J a y l e und M o r e t t i (44) ausdrücklich hingewiesen wird, und nachdem signifikante Steigerungen des Serum-Haptoglobinspiegels nach intramuskulären Hyaluronidaseinjektionen nachgewiesen werden konnten (57a), lag die Annahme nahe, daß bei rheumatischen Gelenkerkrankungen als Ausdruck der Abbauvorgänge im kollagenen Bindegewebe Erhöhungen des Serum-Haptoglobinspiegels auftreten müßten. Eine Haptoglobinspiegelsteigerung bei chronischer Polyarthrits wurde auch bereits von verschiedenen Autoren beschrieben (19a, 48, 49, 70, 72).

Es stellte sich jedoch die Frage, ob die Erhöhung nur bei den entzündlichen Formen der Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises auftritt, oder inwieweit sie auch bei degenerativen Gelenkerkrankungen Ausdruck der Vorgänge im Bindegewebe ist. Es waren daher verschiedene Formen rheumatischer Erkrankungen zu untersuchen.

Dabei war es interessant, die Zusammenhänge zwischen Haptoglobinspiegel und den α_2 -Globulinen zu prüfen, um dadurch zu erfahren, inwieweit Anstiege der α_2 -Globuline bei rheumatischen Erkrankungen dem Anstieg des Serumhaptoglobinspiegels zuzuschreiben sind und ob und wie sich auch die α_2 -Restfraktion verändert. Daraus läßt sich erkennen, ob man in der Rheumadiagnostik mit der elektrophoretischen Messung der α_2 -Globuline indirekt genügend genaue Auskunft über die Höhe des Serumhaptoglobinspiegels erlangen kann, was eine Vereinfachung bedeuten würde.

Vergleiche des Haptoglobinspiegels mit den α_1 -Globulinen waren wegen der oben auf S. 12 diskutierten Zusammenhänge der Metabolismen von Hp und Orosomuroid interessant.

Um Zusammenhänge zwischen Hp-Spiegel und den mehr produktiven Formen des Rheumatismus weiter zu verfolgen, wurde auch untersucht, ob Beziehungen zu den γ -Globulinen bestehen (Die einzelnen Globulinfraktionen wurden papierelektrophoretisch bestimmt).

Auch Beziehungen zwischen Haptoglobinspiegelerhöhungen und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie C-reaktivem Protein wurden wegen der

Bedeutung des Hp in der Aktivitätsdiagnostik geprüft.

Letztlich wurde die Abhängigkeit der Frequenz von Haptoglobinspiegel-erhöhungen von der Nachweisbarkeit des Rheumafaktors untersucht.

Da bei den verschiedenen Haptoglobin-Typen Hp 1-1, Hp 2-1 und Hp 2-2, die phänotypischer Ausdruck zweier alleler Gene (Hp^1 und Hp^2) sind, und bei den seltenen, sog. modifizierten Typen unterschiedliche Serumkonzentrationen vorliegen (66) und außerdem Unterschiede zwischen Männern und Frauen bestehen sollen (66), waren die Normbereiche für die Typen und Geschlechter festzulegen und auch bei den Versuchspersonen mit rheumatischen Erkrankungen neben der quantitativen Bestimmung qualitativ die Typen zu bestimmen.

Methodiken

Qualitative Haptoglobinbestimmung

Diese wurde nach S m i t h i e s (87) in der von B a i t s c h und L i e b r i c h (5) beschriebenen Modifikation durchgeführt. Der Nachweis gelingt mit der Starkegel-Elektrophorese, wobei der Hämoglobin-Haptoglobinkomplex und nicht gebundenes Hämoglobin durch Benzidin gefärbt und dadurch verschiedene, den einzelnen Typen entsprechende Banden sichtbar werden (Naheres über das Prinzip der Methodik oben S. 14).

Reagentien und Lösungen:

- a) Hydrolysierte Stärke nach S m i t h i e s (Starch hydrolysed der Connaugh Medical Laboratories, Toronto).
- b) Borsäurepufferlösung für das Starkegel (kontinuierliches Borsäure-puffersystem p_H 8,4 nach S m i t h i e s) in gering unterschiedlicher Zusammensetzung jeweils für die einzelnen Chargen der hydrolysierten Stärke (auf den Packungen angegeben), z. B. für Lot 130 : 0,022 M Borsäure, 0,0088 M NaOH/1 Aqua dest. (Molekulargewicht der Borsäure: 61,844, der NaOH: 39,999. Borsäure ist in heißem Wasser gut löslich.)
- c) Borsäurepufferlösung für Elektroden-Brückenpuffer: 0,220 M Borsäure, 0,044 M NaOH/l. Die Brückentröge des Pherographen Original Frankfurt (g) werden mit je 700 ml Puffer gefüllt.
- d) Hämoglobinlösung: Mehrmaliges Waschen des Sedimentes von menschlichem Citratblut mit physiologischer NaCl-Lösung. Hämolysieren

mit Aqua dest. (1 Vol. Erythrocyten mit 1 Vol. Aqua dest.), über Nacht stehen lassen. Abheben des Überstandes.

- e) Benzidinlösung zum Färben der Gelstreifen: 1 Benzidintablette "Merck" (Benzidin 0,05, Barium peroxydatum 0,20) in 7-10 ml 50%iger Essigsäure.

Apparative Ausrüstung:

- f) PVC-Platten mit je zehn eingefrästen 28 cm langen, 1 cm breiten und 0,3 cm tiefen Kanälen (Herstellung Elektrophysikalisches Institut der Technischen Hochschule München).
- g) Phorograph Original Frankfurt (L. Hormuth, Laborapparate, Wiesloch u. Baden). Die Brückenträge werden auf die Kühlfläche aufgestellt. Anodisch und kathodisch wird je ein Brückentrog mit Platinbandelektrode und Borsäurepufferlösung (c) verwendet.
- h) Filterkartonblättchen Schleicher-Schüll 570 1,7 x 9 mm (Sonderanfertigung).
- i) Filterpapier in Breite der Brückenträge zur Herstellung des elektrischen Kontaktes zwischen Stärkegel und Pufferlösung.
- k) Stromspeisegerät.

Herstellung des Stärkegels:

Aufschwemmen der Stärke (a) in Borsäurepufferlösung (b), dabei Mengenverhältnis je nach der Charge der Stärke etwas unterschiedlich (auf den Packungen angegeben), z. B. für Lot 130: 13,5 g Stärke/100 ml Gelpuffer (b). Kochen im Erlenmeyer-Kolben über offener Flamme unter Rührstein. Bei Festwerden der Masse weiterkochen, bis der Stärkebrei wieder dünnflüssig wird. Dann Absaugen der etwaigen Luftblasen mit Wasserstrahlpumpe (bei auf dem Kolben aufgesetztem durchbohrtem Gummistopfen). Ausgießen der Masse in die in PVC-Platten eingefrästen Rinnen (f), Abdecken der Tröge. Das Gel ist nach 1-2 Std. gebrauchsfertig. Für einen Trog mit zehn Kanälen (f) sind 40,5 g Stärke (Lot 130 der Connaugh-Stärke) und 300 ml Puffer (b) erforderlich.

Hämolsieren der Serumproben:

Absättigen des gesamten Haptoglobins mit Hämoglobin (Zugabe von Hämoglobin im Überschuß, etwa 300 mg Hämoglobinlösung/100 ml Serum) durch Eintropfen der Hämoglobinlösung (d) in das Serum, Schütteln, 30 min bei Zimmertemperatur oder 15 min bei 37° C im Brutschrank stehenlassen.

Einbringen der künstlich hämolysierten Serumproben in das Gel:

In die in den Trögen befindlichen Gelstreifen werden mit einem Metallspatel Querschlitzte vorgestochen (vier Schlitzte pro Gelstreifen im Abstand von 5 cm). Tränken der Filterkartonblättchen (h). Ein Blättchen saugt 0,03 - 0,04 ml hämolysiertes Serum auf. Einbringen der getränkten Filterkartonblättchen in die präformierten Schlitzte.

Durchführung der Elektrophorese:

Aufsetzen der PVC-Tröge (f) mit Gelstreifen und serumgetränkten Filterkartonblättchen auf die Kanten der Brückentröge. Einbringen von je 700 ml Borsäurepufferlösung (c) in die Brückentröge. Herstellen der elektrischen Verbindung zwischen Pufferlösung und Störkegel mittels fünf Lagen Filterpapier (i). Anlegen einer Klemmenspannung von zunächst 650 Volt (Spannungsabfall im Gel: 13,5 V/cm; Stromdurchgang: 7,5 mA pro Gelkanal) für 20 min, dann Reduktion auf 450 V (Spannungsabfall im Gel: 10 V/cm; Stromdurchgang: 6 mA pro Gelkanal). Gesamtdauer der Elektrophorese 1 - 1 1/2 Std.

Entnehmen, Schneiden und Färben der Gelstreifen:

Nach der Beendigung der Elektrophorese werden die Gelstreifen mit speziell angefertigten 4 mm dicken und etwa 0,8 cm breiten Schiebern durch Unterschieben um die Hälfte ihrer Dicke herausgehoben und anschließend mit einem dünnen Draht der Länge nach aufgeschnitten. Abheben der oberen Hälfte und Färben der Schnittflächen durch Bepinseln mit Benzindinlösung (e). Die Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexe färben sich in wenigen Sekunden (Gesamtfärbung der Proteine mit Amidoschwarz für die Bestimmung des Hp-Typus allein nur mehr wenig gebräuchlich gegenüber der einfacheren Benzidinlösungsfärbung).

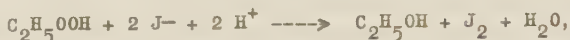
Auswertung:

Die einzelnen Haptoglobintypen sind durch unterschiedliche Banden charakterisiert, wie sie in den Abbildungen II und III dargestellt sind (vgl. auch oben S. 15). Seltene ("modifizierte") Typen (1, 13) sind hierbei nicht berücksichtigt.

Quantitative Haptoglobinbestimmung

Bei der von mir in geringer Modifikation angewandten Aktivierungsmethode (33, 35) zur quantitativen Bestimmung des Haptoglobins wird der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex mit seinen Peroxydaseeigenschaften, der beim Zusammenbringen einer bestimmten Menge des zu bestimmenden

Serums mit einer Hämoglobinlösung entsteht, zur Katalysierung folgender chemischer Reaktion benutzt:



wobei bei größerer Menge des Komplexes in derselben Zeit entsprechend mehr elementares Jod frei wird (vgl. oben S. 16). Die Menge des elementaren Jods ist also der Menge des Hämoglobin-Haptoglobin-Komplexes und somit auch der Haptoglobinkonzentration des untersuchten Serums direkt proportional, wenn die Reaktion unter gleichen Bedingungen von Temperatur, p_{H} und Zeit abläuft, wie es für eine Fermentreaktion notwendig ist.

Um nun aus der Menge des freiwerdenden Jods direkt die Haptoglobinmenge oder -konzentration des untersuchten Serums errechnen zu können, war folgende Feststellung notwendig: 0,05 ml Serum, in dem eine Haptoglobinkonzentration von 106,25 mg/100 ml vorhanden ist, das also nach der oben S. 17 angegebenen Definition den Hp-Index 1 hat, ist in der Lage, wenn sein Haptoglobin mit Hämoglobin gesättigt ist, bei $p_{\text{H}} 4,4$ und 32°C in 5 Minuten bei der oben genannten Reaktion 1 ml 0,01 normales Jod freizusetzen. Demzufolge kann also der Hp-Index auch durch die Menge 0,01n Jodlösung in ml definiert werden, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 Minuten frei wird, und ist aus dem Titrationswert unter Zugrundelegung der gegebenen Versuchsanordnung zu errechnen. Die absolute Haptoglobinmenge im Serum läßt sich aus dem HI unter Berücksichtigung der Molekulargewichte des Haptoglobins (85 000) und des Hämoglobins (80 000) nach der Formel

$$\frac{\text{Hp-Index} \times 85\,000 \times 100}{80\,000} = \text{Hp-Index} \times 106,25 = \text{Hp mg\%}$$

errechnen.

Es wird so vorgegangen, daß nach Sättigung des Haptoglobins in einer bestimmten Serummenge mit Pferde-Hämoglobin Äthylhydroperoxyd zugegeben wird, das durch den entstandenen Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex in Sauerstoff und Äthylalkohol gespalten wird. Nach Aufnahme zweier Elektronen von zwei Jodidionen aus einer zugegebenen Jodidlösung durch das freigesetzte Sauerstoffatom entsteht durch Oxydation elementares Jod, das mit Natriumthiosulfat titriert wird. Als Indicator dient Stärke. Die hierdurch ermittelte frei gewordene Jodmenge ist direkt

proportional der Menge des die Reaktion katalysierenden Komplexes. Die zur Titration benötigte Menge Natriumthiosulfat gibt also ein Maß für den Haptoglobingehalt des titrierten Serums.

Reagentien und Lösungen:

- a) Pferdehamoglobinlösung: 0,085 g Pferdehamoglobin (Schering) wird in 100 ml Aqua dest. gelöst. Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank ist etwa eine Woche lang möglich.
- b) Kaliumjodidlösung: 0,1 molare Kaliumjodidlösung (16,6 g Kaliumjodid pro 1 Liter Aqua dest.). Aufbewahrung in dunkler Flasche.
- c) Acetatpufferlösung p_H 4,4 0,1 normal: 635 ml 0,1 n Essigsäure + 365 ml 0,1 n Natriumacetatlösung.
- d) Äthylhydroperoxydlösung 0,11 normal: Herstellung aus konzentrierter Lösung (AB Ferrosan, Malmö). Wegen des hohen Preises des Äthylhydroperoxyd erscheint die Bemerkung wesentlich, daß für ein Schälchen 1 ml der 0,11 n Äthylhydroperoxydlösung verbraucht werden. Man sollte also höchstens wenig mehr aus der Stammlösung herstellen, als für den Versuchsansatz benötigt wird. Die mit Aqua dest. verdünnte Lösung kann im Kühlschrank für etwa 2 Tage aufbewahrt werden. Wiederholte Bestimmung der Normalität der konzentrierten Lösung ist erforderlich und geschieht folgendermaßen: 0,1 ml Äthylhydroperoxyd + 2 ml Kaliumjodidlösung (20 g/100 ml) + 2 Tropfen Eisessig läßt man 4 Std. in einer Porzellanschale stehen. Dann wird mit 0,05 n Natriumthiosulfatlösung titriert. Die Berechnung der Normalität der Äthylhydroperoxydstammlösung geschieht dann nach der Formel

$$x = \frac{0,05 \cdot \text{Titrationwert}}{0,1}$$

- e) Jodlösung: Die 1 n Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 Normalität verdünnt. Die unverdünnte Lösung hält sich im Dunkeln bei +4° C etwa 2 bis 3 Tage.
- f) Natriumthiosulfatlösung 0,01 n: Eine 0,1 n Stammlösung (in dunkler Flasche aufbewahren) wird vor Gebrauch auf 0,01 n verdünnt.
- g) Stärkelösung 0,5%ig als Indicator: 0,5 g Stärke auf 100 ml Aqua dest. Kurzes Kochen und kräftiges Schütteln der Lösung. Aufbewahren im Kühlschrank.

Apparative Ausrüstung:

- a) Wasserbad mit Thermostat (Köttermann). Daran PVC-Einsatz (Sonder-

anfertigung) mit halben Eiereinkaufsbehältern aus durchsichtigem Material. Wassertemperatur 32° C.

- i) Automatische Bürette für 10 ml auf schwenkbarem Stativ (Sonderanfertigung).

Durchführung der Bestimmung:

Die im Wasserbad liegenden Schälchen (h) werden mit 0,1 ml der Hämoglobininlösung (a) und - mit Ausnahme der beiden ersten, die zur Bestimmung des Leerwertes von Hämoglobin dienen - mit 0,02 ml hämolysefrei gewonnenen, gleich danach eingefrorenen und vor der Untersuchung wieder aufgetauten Serums beschickt. Danach werden jedem Schälchen 3 ml Kaliumjodidlösung (b) beigegeben. Daraufhin wird jedem Schälchen 10 ml eines Gemisches aus 100 ml Acetatpufferlösung (c), 10 ml Jodlösung 0,01 n(e) und 10 ml Äthylhydroperoxydlösung (d) (Gemisch nur etwa 20 min verwendungsfähig) in Abständen von 60 sec zugefügt. Nach 10 1/2 min (vom Beschicken des 1. Schälchens an gerechnet) beginnt die Titration mit Natriumthiosulfatlösung (f). Zuvor gibt man drei Tropfen Stärkelösung (g) hinzu. Die Titration muß jeweils nach 30 sec beendet sein, so daß sie die nach 11 min freigesetzte Menge Jod ermittelt. 60 sec nach Beginn der Titration des ersten Schälchens beginnt die zweite Titration usw. Die Menge des bei der Titration verbrauchten Natriumthiosulfates abzüglich der Menge, die zur Titration der ersten Schälchen ohne Serum (Hämoglobin-Leerwert) benötigt wird, stellt den Titrationswert dar. Vom Leerwert und von jedem Serum wurden Doppelbestimmungen durchgeführt. Wenn sich in seltenen Fällen die Titrationswerte um mehr als 0,05 ml unterschieden, wurde der Versuch wiederholt, ansonsten wurde der Mittelwert der Auswertung zugrunde gelegt.

Auswertung:

Aus dem Titrationswert ist der Haptoglobin-Index zu errechnen, der durch die Menge 0,01 n Jodlösung in ml definiert ist, die durch Einwirkung von 0,05 ml Serum in 5 min frei wird. Da ich bei meiner Versuchsanordnung mit 0,02 ml Serum statt 0,05 ml Serum arbeitete, war der Titrationswert zunächst mit dem Faktor 2,5 zu multiplizieren. Da ich außerdem aus methodischen Gründen (Untersuchung von jeweils zehn Schälchen in einem Untersuchungsgang) 11 min statt 5 min inkubierte, war ein weiterer Umrechnungsfaktor zu berücksichtigen, der sich aus der Berechnung eines Vergleichsversuches beider Inkubationszeiten

(s. Abb. V) ergab und 0,5224 betrug. Insgesamt ergab sich damit ein Faktor von 1,306, mit dem der Titrationswert zu multiplizieren war, um den Haptoglobininindex zu erhalten. Aus dem Haptoglobininindex ist wiederum der absolute Haptoglobingehalt in mg/100 ml Serum unter Berücksichtigung der Molekulargewichte des Hämoglobins und Haptoglobins durch Multiplikation mit dem Faktor 106,25 zu errechnen (vgl. S 17).

Die Papirelektrophorese

Es wurde die Methode nach Grassmann und Hannig (25, 26) angewandt. Die Auswertung wurde nach der Transparenzmethode und durch planimetrische Bestimmung vorgenommen. Dabei sind für die einzelnen Fraktionen die folgenden Normalbereiche zugrundegelegt:

	Relativ-%
Albumin	53 - 65
α_1 -Globulin	2,8 - 6,4
α_2 -Globulin	7-10
β -Globulin	9-13
γ -Globulin	12-18 (20)

Der Latextropfentest

Der Latextropfentest (57, 58, 59) dient dem Nachweis des Rheumafaktors (rheumatoid factor - RF) (62, 63, 96) eines makromolekularen Gammaglobulins (Sedimentationskonstante in der Ultrazentrifuge $S = 19$), das die Fähigkeit besitzt, sich mit normalem Gammaglobulin ($S = 7$) zu verbinden. Das hierbei entstehende höhermolekulare Reaktionsprodukt ($S = 22$) ist in der Ultrazentrifuge und mit empfindlichen serologischen Methoden nachweisbar. Es besteht noch keine Klarheit darüber, ob es sich bei dem RF um einen Auto-Antikörper oder um einen dem Komplement-System nahestehenden Faktor handelt.

Methode:

Die sinnfälligsten Ergebnisse werden erhalten, wenn ein zur Bindung des RF befähigtes Gammaglobulin an Erythrocyten oder Suspensionskolloide gebunden wird. Als besonders geeignet hat sich die Bindung von Gammaglobulin an künstliche Polymere, wie Latex, erwiesen.

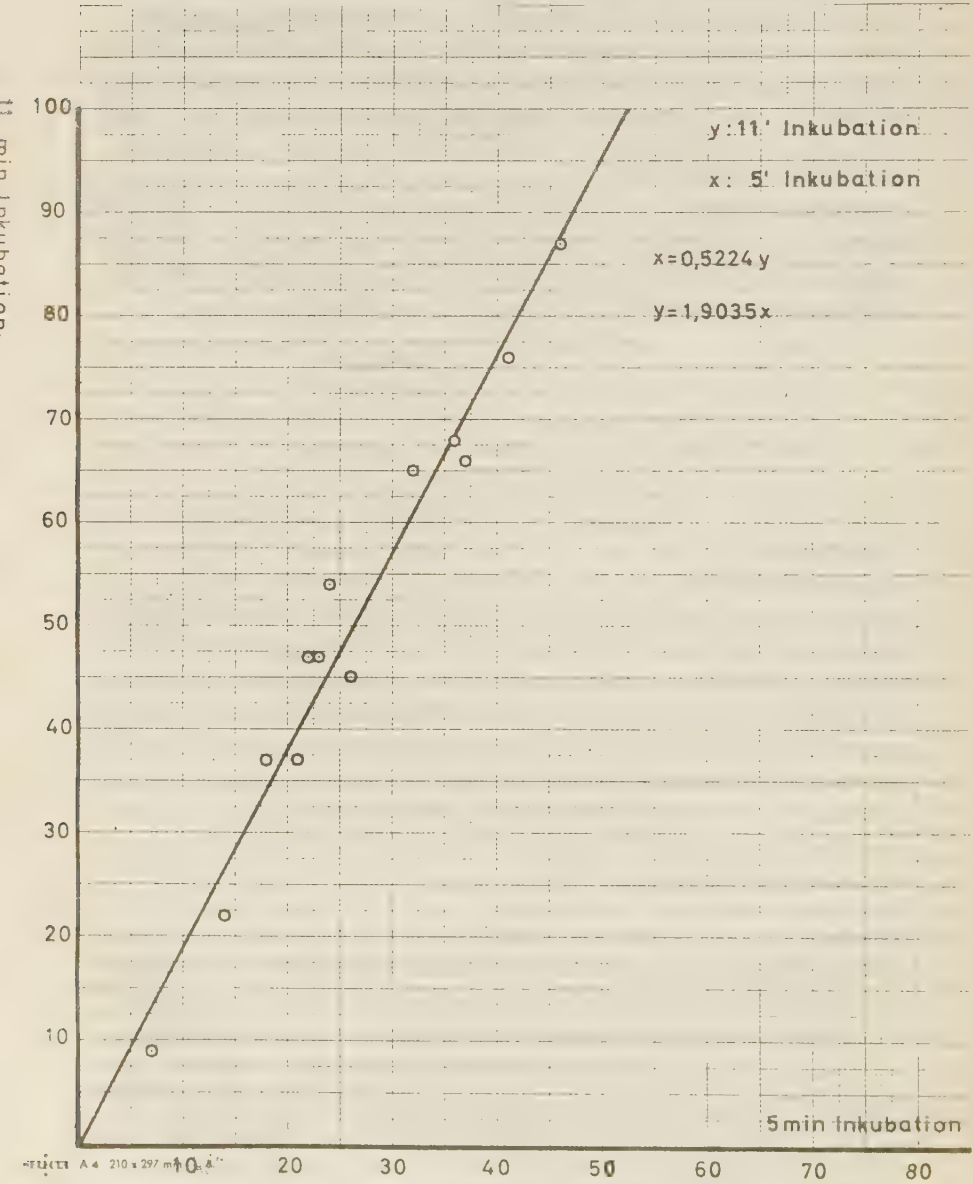
Reagentien (der Firma Behring-Werke, Marburg):

1 Tropfflasche mit 2 ml Latex-RF-Reagens

1 Flasche mit 50 ml Glycokoll-NaCl-Puffer p_H 8,2

Abbildung V

Abhängigkeit der Titrationswerte bei 5 und 11 min Inkubationszeit



Zur Durchführung des Tests werden 1 Tropfen der Latexsuspension und ein Tropfen mit dem Puffer 1:20 verdünnten Patientenserums auf einem schwarzen Objektträger vermischt. Nach etwa zwei Minuten ist bei Anwesenheit des RF eine Agglutination der Latexteilchen zu beobachten, man liest unter gleichmäßigem Kippen des Objektträgers ab. Bei positiver Reaktion wird die Mischung weiter verdünnt, um die Titerhöhe (30, 57, 97) festzustellen.

C-reaktives Protein

Der Nachweis von CrP (9, 69) im Serum oder in serösen Körperflüssigkeiten erfolgt mit spez. präzipitierenden Anti-CrP-Seren. Die Bindung des Antikörpers gegen CrP an Latex (Latex-CrP-Reagens der Behringwerke) ermöglicht eine Ablesung der Reaktion innerhalb von drei Minuten im Tropfentest auf einem Objektträger. Auch hier zeigt eine Agglutination der Latexpartikel die positive Reaktion an. Die Untersuchungstechnik entspricht der zum Nachweis des Rheumafaktors angewandten Methode, nur wird hier unverdünntes Serum verwendet.

Versuchsreihe I

Versuchsanordnung

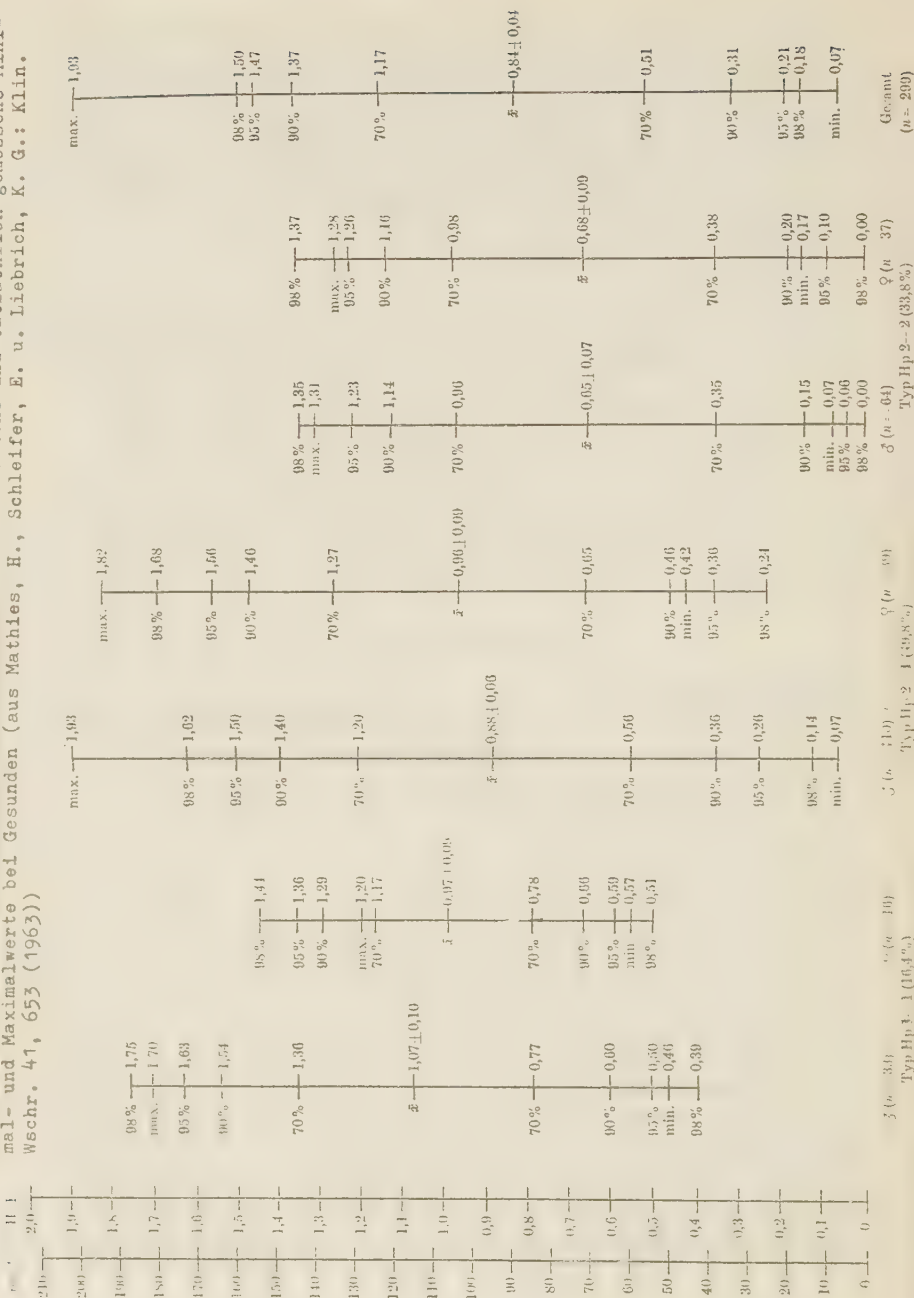
Zur Bestimmung der Normalwerte wurden 299 Blutspenderseren aus dem oberbayerischen Raum auf ihren Haptoglobingehalt untersucht. Die quantitative Auswertung wurde getrennt nach den Typen und nach Männern und Frauen vorgenommen.

Ergebnisse und statistische Auswertung

Es ergab sich eine Typenverteilung von 16,4% für den Typ Hp 1-1, von 49,8% für Hp 2-1 und von 33,8% für Hp 2-2 bei einer Hp 1-Allelenhäufigkeit von 0,413. Es wurden die Mittelwerte errechnet und der 70%, 90%, 95% und 98%-Toleranzbereich unter Zugrundelegung der Normalverteilung festgelegt. In Abbildung VI sind die Ergebnisse dargestellt. Bei Zusammenfassung aller Seren ohne Aufgliederung in Typen und Geschlechter fand sich im Mittel ein Haptoglobinindex von $0,841 \pm 0,036$, entsprechend einem absoluten Wert von $89 \pm 3,8$ mg% (die angegebenen Werte beziehen sich auf das 95%-Vertrauensintervall). Die Gesamttoleranzbereiche der Haptoglobinindices liegen für 70% von 0,51-1,17, für 90% von 0,31-1,37, für 95% von 0,21-1,47 und für 98% von 0,18-1,50.

Abbildung VI

Mittelwerte, Werte innerhalb verschiedener Toleranzbereiche und tatsächlich gemessene Minimal- und Maximalwerte bei Gesunden (aus Mathies, H., Schleifer, E. u. Liebrich, K. G.: Klin. Wschr. 41, 653 (1963))



Ferner sind in der Abbildung VI die bei den einzelnen Typen und beim Gesamtkollektiv tatsächlich gemessenen Minimal- und Maximalwerte angegeben. Diese an Normalpersonen gefundenen Werte wurden der späteren Auswertung der bei Rheumatikern gefundenen Resultate zugrundegelegt.

Versuchsreihe II

Es wurden 132 Seren von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises untersucht, die sich nach den Erkrankungsformen in 10 Gruppen gliedern:

- Gruppe A 19 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis vom destruktiven Typ (ohne Arthrose);
- Gruppe B 8 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis vom appositionellen Typ (ohne Arthrose);
- Gruppe C 6 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis vom destruktiven und appositionellen Typ;
- Gruppe D 12 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis ohne röntgenologisch manifeste Veränderungen;
- Gruppe E 14 Patienten mit einer Arthrose (jedoch ohne chronische Polyarthrititis;)
- Gruppe F 16 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis vom destruktiven Typ bei gleichzeitig vorliegender Arthrose;
- Gruppe G 18 Patienten mit einer chronischen Polyarthrititis vom appositionellen Typ bei gleichzeitig vorliegender Arthrose;
- Gruppe H 10 Patienten mit einem Infekt-Rheumatoid;
- Gruppe I 9 Patienten mit einem WS-Syndrom;
- Gruppe K 10 Patienten mit div. Erkrankungsformen, die sich in keine der Gruppen A bis I einordnen lassen (im einzelnen siehe Tabelle 10).

Dabei wurden die Haptoglobintypen sowie die absoluten Haptoglobinwerte, die α_1 -, α_2 - und γ -Globuline, die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, das C-reaktive Protein und bei den Patienten mit chronischer Polyarthrititis der Rheumafaktor (RF) bestimmt. Der Hämoglobinwert als eventueller, bei Bewertung der BKS nötiger Korrekturfaktor wurde

ebenfalls angegeben.

Ergebnisse und statistische Auswertung

Die gefundenen Werte wurden in den Tabellen 4 bis 10 nach den klinischen Diagnosen aufgegliedert, wobei die bei der quantitativen Hp-Bestimmung ermittelten Titrationswerte auch in den Hp-Index und den absoluten Hp-Gehalt des Serums umgerechnet wurden. Aus Gesamteiweiß und prozentualen Anteil der α_2 -Globuline wurde auch der absolute Gehalt der Seren an α_2 -Globulinen errechnet. Schließlich wurde der Hp-Anteil am α_2 -Globulin rechnerisch ermittelt.

Bei der Bestimmung der Haptoglobintypen und -einzelwerte ergaben sich die in Abbildung VII dargestellten Werte, die der Übersichtlichkeit wegen in dieser Form angegeben werden.

Unter Zugrundelegung der in der Versuchsreihe 1 bei den verschiedenen Haptoglobintypen getrennt nach Geschlechtern gefundenen Normwerte wurde bei den Seren der Patienten mit verschiedenen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ermittelt, wieviel Prozent der Fälle jeweils die für die verschiedenen Toleranzbereiche gültigen Maximalwerte überschreiten (Tabelle 11 und Abbildung VIII). Da bei Frauen des Typs Hp 1-1 die Streubreite gegenüber den Männern im Vergleich zum Geschlechtsunterschied der anderen Typen relativ klein war und die Mittelwerte auffallend niedrig lagen, wurden in dieser Gruppe die Werte der für männliche Versuchspersonen gefundenen Resultate zugrundegelegt. Ich glaube, daß diese auffallende Differenz dadurch zustande kam, daß bei diesem ohnehin seltenen Phänotyp nur eine geringe Anzahl weiblicher Seren ausgewertet werden konnte.

Es zeigte sich, daß bei der chronischen Polyarthrititis mit röntgenologisch vorwiegend destruktiven, aber auch mit überwiegend appositionellen Veränderungen ein sehr hoher Prozentsatz die für die jeweiligen Toleranzbereiche gültigen Maximalwerte überschreitet. Eine Haptoglobinspiegelerhöhung fand sich jedoch auch nicht selten bei der Arthrosis deformans und bei entzündlich-degenerativen Mischformen. Unter diesen waren auffallend viele Fälle mit deutlich lokal-entzündlichen Begleiterscheinungen. Auch beim Infektrheumatoid wurden noch signifikante Hp-Spiegelerhöhungen gefunden, während diese bei Wirbelsäulensyndromen statischer oder degenerativer Genese weniger deutlich waren.

Nr.	Name	Sex	Alter	Kf	Orp	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	Haplo- typ	Titra- tions- wert	HI	in	Ges.- Bi- weiß g%	α_2 %	α_2 mg/%	Up-An- teil am α_2 in %	α_1 %	β %	Hb%
A Chronische Polyarthritiden vom destruktiven Typ																			
1	S.G.	m	77	+	++	5/15	+	5	2-1	1,20	1,57	166,58	7,43	9,6	713,28	23,4	4,8	15,8	92,0
2	L.T.	f	47	-	-	10/26	-	1/12	2-1	1,08	1,41	149,86	6,60	8,9	587,40	25,5	5,3	13,6	82,0
3	M.M.	f	56	++++	+++	16/30	+	10	2-1	1,10	1,44	152,64	7,10	9,1	646,10	23,6	6,8	27,3	75,0
4	R.S.	f	72	-	+++	50/105	-	5	1-1	1,84	2,40	255,32	7,38	11,6	856,08	29,8	6,6	20,3	75,0
5	S.M.	f	54	++++	++	60/102	-	3	2-1	1,50	1,96	208,14	7,59	10,9	827,31	25,2	6,0	26,0	82,0
6	M.F.	f	58	++	++	18/42	-	5	2-1	1,42	1,85	197,04	7,41	9,5	703,95	28,0	4,1	19,7	82,0
7	K.M.	f	60	-	(+)	26/61	+	5	2-2	1,27	1,66	176,23	8,55	8,8	752,40	23,4	5,0	25,5	78,0
8	E.E.	f	48	-	-	6/18	-	1	2-1	0,35	0,46	48,57	7,98	7,8	620,84	7,8	4,6	22,5	80,0
9	P.J.	f	35	++	++	38/81	+	8	1-1	1,37	1,79	190,10	7,49	8,9	666,61	28,5	6,1	24,4	72,5
10	B.A.	f	48	-	-	11/28	-	10	2-1	1,22	1,59	169,29	8,93	9,2	821,56	20,6	4,8	20,2	82,0
11	F.H.	m	55	+++	+	62/102	+	17	1-1	1,86	2,43	258,10	8,36	10,9	911,24	28,3	5,4	18,0	77,6
12	S.G.	f	56	-	-	24/60	-	31	2-1	1,45	1,89	201,21	9,01	9,3	837,93	24,0	5,4	28,2	77,6
13	K.F.	m	50	+++	+++	18/48	-	20	2-1	1,44	1,88	199,82	8,17	9,7	792,49	25,2	5,0	20,2	92,5
14	B.A.	m	60	++	++	70/110	-	10	2-1	1,65	2,15	228,96	6,84	9,6	656,64	34,9	7,3	25,2	75,0
15	M.J.	f	35	+	+	105/132	-	18	2-2	0,85	1,11	117,95	8,63	8,2	707,66	16,7	5,4	38,3	80,0
16	G.K.	f	77	++	+++	25/45	-	70	2-1	0,98	1,28	135,99	5,78	9,3	537,54	25,3	7,9	18,3	94,0
17	B.J.	m	72	+	+	45/82	+	11	1-1	1,56	2,04	216,47	6,46	9,1	587,86	36,8	6,1	18,8	94,0
18	T.L.	m	60	++	+	26/40	+	29	2-2	1,13	1,48	156,80	6,11	12,2	745,42	21,0	8,1	26,5	78,0
19	M.A.	f	53	(+)	++	8/21	+	28	1-1	1,41	1,84	195,66	6,11	8,4	513,24	38,1	4,2	18,5	80,0

Nr.	Name	Sex	Al- ter	RF	Cr-P	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	Typ	H a p t o g l o b i n Titra- tions- wert	HI	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 % mg/%	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	β %	Hb%	
E Chronische Polyarthrititis vom appositionellen Typ																		
1	B.A.	f	64	-	-	16/41	-	6/12	2-2	0,95	1,24	131,82	7,50	9,7	18,3	4,2	16,6	84,0
2	N.C.	f	65	-	+	5/16	-	10	1-1	1,37	1,79	190,10	7,10	10,1	26,5	7,0	33,0	85,0
3	H.H.	f	68	-	-	7/21	-	3	2-2	1,48	1,93	205,37	8,27	11,6	21,4	4,4	11,8	
4	S.G.	f	70	+	++	20/52	+	2	2-1	1,25	1,63	173,45	6,35	9,5	28,8	8,3	25,6	77,5
5	L.A.	f	51	-	-	7/10	-	15	2-1	0,60	0,78	83,26	5,94	9,5	14,8	4,9	22,0	86,0
6	B.K.	f	53	++	++	22/49	+	2	2-1	1,18	1,54	163,74	6,85	12,6	19,0	7,9	35,5	64,0
7	F.J.	f	55	-	(+)	25/60	+	5	2-1	1,04	1,36	144,31	8,36	10,5	16,4	4,0	22,2	83,0
8	B.M.	f	53	-	+	23/40	-	3/12	2-1	0,97	1,27	134,60	7,98	8,2	20,6	4,7	23,8	81,0

C Chronische Polyarthrititis vom destruktiv-appositionellen Typ

1	K.R.	f	72	-	-	15/35	-	15	2-2	0,65	0,85	90,20	6,03	8,5	17,6	4,0	26,1	80,0
2	B.M.	f	66	-	-	5/14	-	12	1-1	0,95	1,24	131,82	7,60	8,6	20,2	6,1	14,2	79,0
3	B.T.	f	66	-	-	10/28	-	21	2-1	1,13	1,48	156,80	6,93	9,0	25,1	4,9	16,2	89,0
4	M.M.	f	75	++++	-(+)	16/39	-	5	2-1	0,73	0,95	101,30	7,26	10,0	14,0	6,1	32,1	87,5
5	B.S.	f	51	-	+	10/26	-	3	2-1	1,18	1,54	163,74	7,21	9,0	25,2	4,1	17,8	79,0
6	S.E.	m	77	-	++	39/71	-	6/12	2-1	1,64	2,14	227,57	6,93	14,6	22,5	5,6	19,4	96,0

Nr.	Name	Sex	Alter	RF	CrP	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	H a p t o g l o b i n Typ	Titra- tions- wert	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 %	α_2 mg/%	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	α %	Hb%
D Chronische Polyarthritiden ohne röntgenologisch manifeste Veränderungen																	
1	L.T.	f	33	+	(+)	5/14	-	2	2-2	0,50	0,65	69,38	6,60	7,8	514,80	13,5	74,0
2	B.M.	f	43	-	-	7/18	+	1	2-2	0,54	0,71	74,93	5,94	8,6	510,84	14,7	70,0
3	H.J.	f	46	-	6/12	4/13	-	6/12	2-2	0,53	0,69	73,54	6,65	9,1	605,15	12,2	91,0
4	S.M.	f	46	-	-	7/18	-	2	2-2	0,21	0,27	29,14	7,18	7,0	502,60	5,8	79,0
5	F.M.	f	57	-	-	5/14	-	2/12	2-2	0,92	1,20	127,66	7,31	10,2	745,62	17,1	85,0
6	H.M.	m	44	+	6/12	15/38	+	6/12	2-1	1,34	1,75	185,94	7,22	9,3	671,46	27,7	74,0
7	G.C.	f	39	-	-	14/34	-	12	2-1	1,41	1,84	195,66	5,78	7,8	450,84	43,4	71,0
8	B.A.	f	50	-(+)	-	60/93	-	1	1-1	0,64	0,84	88,81	6,69	6,4	428,16	20,7	80,0
9	F.M.	f	56	-	-	11/23	-	2	2-1	1,01	1,32	140,15	6,84	9,3	636,12	22,0	80,0
10	E.L.	f	28	-	-	7/18	-	1	2-1	0,59	0,77	81,87	6,93	7,1	492,03	16,6	5,4
11	Z.M.	f	41	-	1/12	26/60	-	1/12	1-1	1,75	2,29	242,83	7,60	10,6	805,60	30,1	101,0
12	H.I.	f	29	-	6/12	3/10	-	6/12	2-2	0,46	0,60	63,83	7,60	7,1	539,60	11,8	4,0
1	F.A.	f	62	-	-	4/11	-	9	2-1	1,07	1,40	148,48	6,68	10,2	681,76	21,8	72,5
2	K.L.	f	69	-	-	18/44	-	13	2-1	1,02	1,33	141,54	6,60	9,3	613,80	23,1	74,0
3	H.M.	f	65	-	-	8/19	-	11	2-1	1,31	1,71	181,78	6,75	9,9	668,25	27,2	90,0
4	D.K.	f	60	-	-	10/28	-	16	1-1	1,34	1,75	185,94	7,98	9,2	734,16	25,3	80,0
5	F.J.	m	61	-	-(++)	24/50	-	3	2-2	0,49	0,64	67,99	7,79	7,5	584,25	11,6	85,0
6	K.G.	m	67	-	+	9/26	-	2	1-1	1,04	1,36	144,31	6,52	9,4	612,88	23,5	82,0
7	K.W.	m	33	-	(+)	2/4	-	1	2-2	0,18	0,24	22,98	6,68	7,6	507,68	4,9	97,5
8	G.M.	f	65	-	-	11/28	-	6/12	2-1	0,85	1,11	117,95	7,69	10,5	807,45	14,6	90,0
9	K.F.	f	53	-	-	4/11	-	1/12	2-2	0,99	1,29	137,37	7,76	8,9	690,64	19,9	101,0
10	G.J.	m	57	-	-	3/9	-	3	2-2	0,57	0,74	79,09	8,17	7,1	580,07	13,6	97,5
11	S.J.	f	65	-	+	9/28	-	11	2-2	0,55	0,72	76,32	7,60	7,1	539,60	14,1	89,0
12	L.A.	f	53	-	-	5/13	-	41	2-2	0,62	0,81	86,03	8,12	7,8	633,36	13,6	96,0
13	H.W.	f	49	-	-	10/22	-	3/12	2-2	0,77	1,01	108,85	7,79	8,8	685,52	15,6	84,0
14	E.K.	f	51	-	-	10/25	-	9	1-1	0,99	1,29	137,37	7,98	7,5	598,50	8,3	84,0
15	K.A.	m	42	-	-	2/5	-	16	2-2	0,52	0,68	75,16	7,98	7,5	598,50	8,3	94,0
16	U.M.	f	53	-	-	9/28	-	8/12	2-2	0,36	0,47	49,95	7,98	7,5	598,50	8,3	94,0
1	F.A.	f	62	-	-	4/11	-	9	2-1	1,07	1,40	148,48	6,68	10,2	681,76	21,8	72,5
2	K.L.	f	69	-	-	18/44	-	13	2-1	1,02	1,33	141,54	6,60	9,3	613,80	23,1	74,0
3	H.M.	f	65	-	-	8/19	-	11	2-1	1,31	1,71	181,78	6,75	9,9	668,25	27,2	90,0
4	D.K.	f	60	-	-	10/28	-	16	1-1	1,34	1,75	185,94	7,98	9,2	734,16	25,3	80,0
5	F.J.	m	61	-	-(++)	24/50	-	3	2-2	0,49	0,64	67,99	7,79	7,5	584,25	11,6	85,0
6	K.G.	m	67	-	+	9/26	-	2	1-1	1,04	1,36	144,31	6,52	9,4	612,88	23,5	82,0
7	K.W.	m	33	-	(+)	2/4	-	1	2-2	0,18	0,24	22,98	6,68	7,6	507,68	4,9	97,5
8	G.M.	f	65	-	-	11/28	-	6/12	2-1	0,85	1,11	117,95	7,69	10,5	807,45	14,6	90,0
9	K.F.	f	53	-	-	4/11	-	1/12	2-2	0,99	1,29	137,37	7,76	8,9	690,64	19,9	101,0
10	G.J.	m	57	-	-	3/9	-	3	2-2	0,57	0,74	79,09	8,17	7,1	580,07	13,6	97,5
11	S.J.	f	65	-	+	9/28	-	11	2-2	0,55	0,72	76,32	7,60	7,1	539,60	14,1	89,0
12	L.A.	f	53	-	-	5/13	-	41	2-2	0,62	0,81	86,03	8,12	7,8	633,36	13,6	96,0
13	H.W.	f	49	-	-	10/22	-	3/12	2-2	0,77	1,01	108,85	7,79	8,8	685,52	15,6	84,0
14	E.K.	f	51	-	-	10/25	-	9	1-1	0,99	1,29	137,37	7,98	7,5	598,50	8,3	84,0
15	K.A.	m	42	-	-	2/5	-	16	2-2	0,52	0,68	75,16	7,98	7,5	598,50	8,3	94,0
16	U.M.	f	53	-	-	9/28	-	8/12	2-2	0,36	0,47	49,95	7,98	7,5	598,50	8,3	94,0

E Arthrosis deformans

Nr.	Name	Sex	Al- ter	RF	CrP	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	H a p t o g l o b i n Titra- tions- wert	mg/100ml	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 % mg/%	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	α %	Hb%			
F Chronische Polyarthrititis vom destruktiven Typ mit Arthrosis deformans																			
1	F.M.	f	72	-	(+)	10/27	-	2	2-2	0,66	0,86	91,58	6,11	10,7	653,77	14,0	4,9	27,8	80,0
2	S.E.	f	44	-	-	5/14	+	15	2-1	1,19	1,55	165,13	7,32	9,2	673,44	24,5	4,7	22,6	92,0
3	G.T.	f	53	-	-	50/85	+	10	1-1	1,28	1,67	177,62	6,60	6,9	455,40	39,0	4,5	21,1	85,0
4	N.P.	m	64	+	-(+)	26/56	+	5	2-2	1,05	1,37	145,70	8,55	8,9	760,95	19,1	3,8	16,1	76,0
5	L.K.	f	55	-	-	12/27	-	11	2-1	0,67	0,88	92,97	8,55	9,7	829,35	11,2	4,4	26,7	81,0
6	L.K.	f	44	+	-	24/51	-	6/12	2-1	1,24	1,62	172,07	8,93	9,6	857,28	20,1	3,9	29,2	84,0
7	L.J.	m	55	-	-	12/28	-	20	2-1	1,09	1,42	151,25							94,0
8	J.M.	f	64	-	-	6/14	-	10	2-1	0,76	0,99	105,46	6,77	8,6	582,22	18,1	4,3	20,6	90,0
9	W.G.	m	61	-	+	10/25	+	11	2-1	0,89	1,16	123,50	7,98	6,8	542,64	22,8	7,4	19,2	
10	K.J.	m	42	-	+	5/15	+	6/12	2-1	1,21	1,58	167,90	7,34	8,5	623,90	26,9	5,1	25,1	103,0
"	"	"	43	-	-		+	1	"	1,06	1,38	147,09	7,79	9,4	732,26	20,1	6,0	19,5	
11	K.M.	f	58	-	-	6/15	+	23	2-1	0,78	1,02	108,23	6,77	8,5	575,45	18,8	6,6	24,5	
12	B.R.	f	54	-	(+)	10/24	-	1	2-1	1,00	1,31	138,76	7,60	9,4	714,40	19,4	3,9	15,7	81,0
13	W.M.	f	67	-	-	11/26	-	3	2-2	0,98	1,28	135,99	6,65	11,6	771,40	17,6	6,2	14,7	85,0
14	S.T.	f	66	-	+		-	33	2-2	0,65	0,85	90,20							
15	P.F.	m	72	+	+	8/18	+	3	2-1	1,19	1,55	165,13	7,60	9,5	722,00	22,9	5,8	22,0	97,5
16	R.M.	m	59	++	++	5/15	-	36	2-2	0,88	1,15	122,11	7,98	8,4	670,32	18,2	5,8	21,9	96,0
17	G.M.	m	73	-	+	23/53	-	1	2-1	1,33	1,74	184,55	7,68	11,0	844,80	21,8	3,0	17,9	100,0

Nr.	Name	Sex	Alter	RF	CrP	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	II a p t o g l o b i n Typ Titrations- wert	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 % m ₁₂ %	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	x %	Hb %				
G Chronische Polyarthrititis vom appositionellen Typ mit Arthrosis deformans																			
1	K.E.	f	54	-	-	7/20	-	8	1-1	0,96	1,25	133,21	6,36	9,0	572,40	23,3	5,4	19,8	91,0
2	R.A.	f	60	-	-	13/33	-	33	2-2	0,28	0,37	38,85	6,93	7,2	498,96	7,8	4,3	21,6	81,0
3	M.F.	f	67	-	-	8/25	-	21	2-1	0,50	0,65	69,38	6,57	9,6	630,72	11,0	6,7	18,3	76,0
4	R.M.	f	62	-	+++	11/28	-	6/12	2-2	1,35	1,76	187,33	5,94	11,6	689,04	27,2	7,5	25,5	65,0
5	B.A.	f	68	-	++	25/55	+	1	2-1	1,55	2,02	215,08	7,18	11,4	818,52	26,3	6,5	25,9	76,0
6	B.A.	f	68	-	++	16/41	+	1	2-1	1,53	2,00	212,31	7,01	10,9	764,09	27,8	6,3	19,6	
7	G.A.	f	68	-	-	2/5			2-2	0,41	0,54	56,89	6,35	11,4	723,90	7,9	5,3	19,1	
8	N.G.	m	44	-	+	17/42	+	10	2-1	1,40	1,83	194,27	6,52	10,6	691,12	28,1	5,4	22,2	80,0
9	H.L.	m	75	-	-	5/13	-	3/12	1-1	0,71	0,93	98,52	7,10	11,4	809,40	12,2	5,6	13,3	92,0
10	M.J.	m	66	-	-	4/11	-	4	2-1	0,80	1,04	111,01	8,36	8,8	735,68	15,1	4,6	19,6	95,0
11	S.B.	f	65	-	-	17/41	-	5	2-1	0,44	0,57	61,06	7,35	8,3	610,05	16,0	4,8	26,0	
12	L.E.	f	66	++	(+)	18/35	-	1	2-2	0,65	0,85	90,20	9,69	8,8	852,72	10,6	5,3	20,2	89,0
13	P.W.	m	80	-	++	20/45	-	31	2-1	0,75	0,98	104,07	6,27	6,9	432,63	24,1	5,7	22,4	88,0
14	P.E.	f	72	-	-	10/29	-	30	1-1	1,09	1,42	151,25	7,50	7,2	540,00	28,0	6,8	25,3	86,0
15	K.L.	f	53	-	-	5/12	-	11	2-2	0,60	0,78	83,26	8,17	8,6	702,62	11,8	2,8	21,3	84,0
16	G.D.	f	51	-	-	28/62	+	17	2-2	1,19	1,55	165,13	8,93	10,2	710,86	23,2	5,2	17,0	
17	H.A.	f	54	-	-	15/36	-	15	2-2	0,65	0,85	90,20	7,11	9,0	639,90	14,1	5,7	18,4	89,0
18	L.R.	m	68	-	-	6/18	+	2	2-1	0,93	1,21	129,05	6,54	10,1	660,54	19,5	5,3	20,6	90,0

Nr.	Name	Sex	Alter	RF	CrP	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	H a p t o g l o b i n Titra- tions- wert	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 % mg/%	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	α %	β %			
H Infektrheumatoid																		
1	D.J.	m	33	-	-(+)	2/5	-	6/12	2-1 0,35	0,46	48,57	6,93	7,2	498,96	9,7	4,9	21,0	102,0
2	M.H.	f	51	-	-	7/19	+	30	2-1 0,75	0,98	104,07	6,93	10,2	706,86	14,7	4,1	22,7	
3	S.I.	f	20	-	-	5/13	-	1	2-2 0,80	1,04	111,01	6,44	9,3	598,92	18,5	6,5	19,6	78,0
4	L.K.	m	21	-	+++	22/41		17	1-1 1,42	1,85	197,04	6,68	10,4	694,72	28,4	6,0	21,4	90,0
5	E.E.	f	37	-(+)	++++	10/22	+	5/12	2-1 0,67	0,88	92,97	6,77	7,1	480,67	19,3	4,7	20,0	87,0
6	W.A.	f	50	-	-	5/14	-	6/12	2-1 0,72	0,94	99,91	7,98	7,1	566,58	17,6	4,7	16,3	84,0
7	B.C.	f	45	-	-	12/29	-	1	2-1 1,00	1,31	138,76	7,60	7,2	547,20	25,4	4,4	23,1	84,0
8	E.P.	m	15	-	-(+)	15/35	-	5/12	2-1 0,60	0,78	83,26	7,92	11,6	918,72	9,1	6,7	19,6	80,0
9	K.L.	f	30	-	-	6/17	-	5	2-1 0,92	1,20	127,66	7,60	8,5	646,00	19,8	4,9	16,5	91,0
10	O.M.	f	41	-	++	19/41	-	2/12	2-1 1,43	1,87	198,43	8,55	9,5	312,25	63,5	4,8	26,2	94,0
11	F.E.	f	25	-	-	5/17	-	1	2-2 0,39	0,51	54,12	7,98	8,2	654,36	8,3	6,0	23,5	80,0
12	M.T.	f	26	-	-	10/25	-	1/12	2-2 0,50	0,65	69,38							

I Wirbelsäulensyndrom

1	K.H.	f	24	-		7/16	-		2-2 0,56	0,73	77,71							
2	B.E.	f	40	-		15/38	-	2	2-1 1,03	1,35	142,93							
3	S.F.	m	59	-	+(+)	14/31	-	3	2-1 0,97	1,27	134,60	5,61	9,7	544,17	26,3	5,0	19,4	89,0
4	D.A.	f	63	-		5/16	-	6/12	2-2 0,64	0,84	88,81	6,85	8,9	609,65	22,1	6,8	17,8	84,0
5	B.E.	f	60	-		10/26	-		2-1 0,69	0,90	95,75	6,60	8,4	554,40	16,0	4,6	24,4	84,0
6	L.K.	f	52	-		7/18	-	8	2-2 0,59	0,77	81,87	7,60	8,2	623,20	13,1	4,9	19,6	87,5
7	K.J.	f	56	-		11/28	+		2-1 0,87	1,14	120,72	8,55	9,2	786,60	15,3	4,7	13,4	
8	G.H.	m	62	-		30/65	-	1	2-2 0,96	1,25	133,21	6,11	12,8	782,08	17,0	6,6	21,9	81,0
9	S.J.	m	35	-		2/5	+	1/12	2-2 0,44	0,57	61,06	8,17	5,6	457,52	13,3	4,8	21,8	107,0
10	L.E.	f	60	-		10/29	-	4	2-1 0,72	0,94	99,91	8,82	10,1	890,82	11,2	4,3	24,1	92,0
11	S.M.	m	52	-		6/16	-	16	2-2 0,62	0,81	86,03	8,17	9,4	763,96	11,3	4,2	22,7	87,0

Nr.	Name	Sex	Al- ter	RF	CrP	BSG	Cor- ti- son	Krank- heits- dauer	Typ	Häp- to- gramm	Titra- tions- wert	Ges.- Ei- weiß g%	α_2 %	α_0 % mg	Hp-An- teil am α_2 in %	α_1 %	γ %	Hb %
X Patienten mit diversen Erkrankungsformen, die sich in keine der Gruppen A bis I einordnen lassen																		
Chronische Polyarthrit ohne Klassifikation mit Arthrosis deformans																		
1	G.K.	m	73	-	+++	36/66	-	1	2-2	1,30	1,70	180,39	7,79	11,6	903,64	20,0	5,6	21,3
2	W.A.	f	56	+++	-	10/29	-	6/12	2-1	1,79	1,79	190,10	7,22	9,8	707,56	26,9	5,3	23,2
"	"	"	"	+++	-	"	+	1	"	1,27	1,68	179,00	"	"	"	25,3	"	84,0
3	G.D.	m	41	+	-	5/15	-	3/12	1-1	0,91	1,19	126,27	6,60	8,6	587,40	21,5	4,4	19,1
Überlastungsschaden																		
1	Z.T.	f	50	-	-	5/14	-	5/12	2-2	0,74	0,97	102,68	7,79	8,8	685,52	15,0	4,9	15,7
2	S.K.	f	36	-	-	12/36	-	6	2-1	0,66	0,86	91,58	8,27	8,6	711,22	12,9	3,8	21,7
3	B.E.	f	21	-	-	7/18	-	6/12	1-1	1,45	1,89	201,21	"	"	"	"	"	92,0
4	H.A.	m	59	-	-	"	-	2	2-2	0,28	0,37	38,85	"	"	"	"	"	"
M. Sjögren																		
1	S.P.	f	47	-	-	8/20	-	26	2-1	0,43	0,56	59,67	"	"	"	"	"	"
2	K.E.	f	58	-	-	20/53	-	21	2-2	0,84	1,10	116,56	6,44	6,4	412,16	28,3	3,1	11,1
M. Reiter																		
1	W.N.	f	59	-	-	5/13	-	3	2-1	0,59	0,77	81,87	7,30	10,1	737,30	11,1	5,6	21,0
Chronische Polyarthrit vom appositionell-destruktiven Typ mit Arthrosis deformans																		
1	K.N.	m	70	-	++	7/19	+	4/12	2-2	1,34	1,75	185,94	7,18	14,4	1033,92	18,0	4,7	24,8
Gicht																		
1	U.R.	m	41	-	+	18/55	-	4/12	2-2	1,72	2,25	238,67	"	"	"	"	"	"
2	S.R.	m	47	-	-	14/34	-	5	2-2	0,99	1,29	137,37	7,30	8,7	633,10	21,6	4,8	17,4
Spondylitis tuberculosa inactiva																		
1	B.F.	m	65	-	-	8/24	-	2	2-2	0,81	1,06	112,40	"	"	"	"	"	"
Wirbelsäulenmetastasen (Mamma-Carcinom)																		
1	S.M.	f	68	-	-	15/36	-	1	2-2	1,05	1,37	145,70	"	"	"	"	"	95,0
Involutionsosteoporose																		
1	K.M.	f	52	-	-	9/27	-	5	1-1	0,82	1,07	113,79	8,17	8,6	702,62	16,2	4,1	17,0

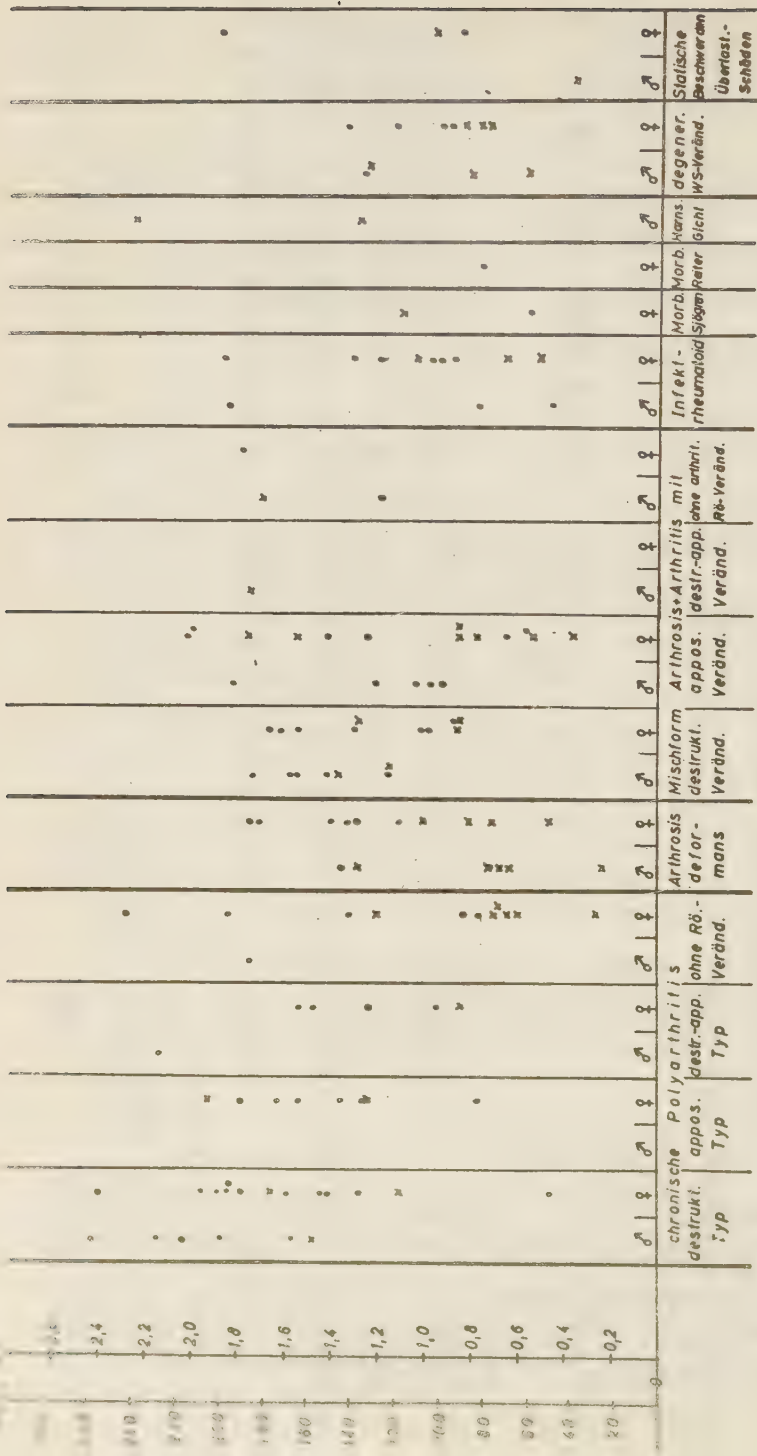


Abbildung VII

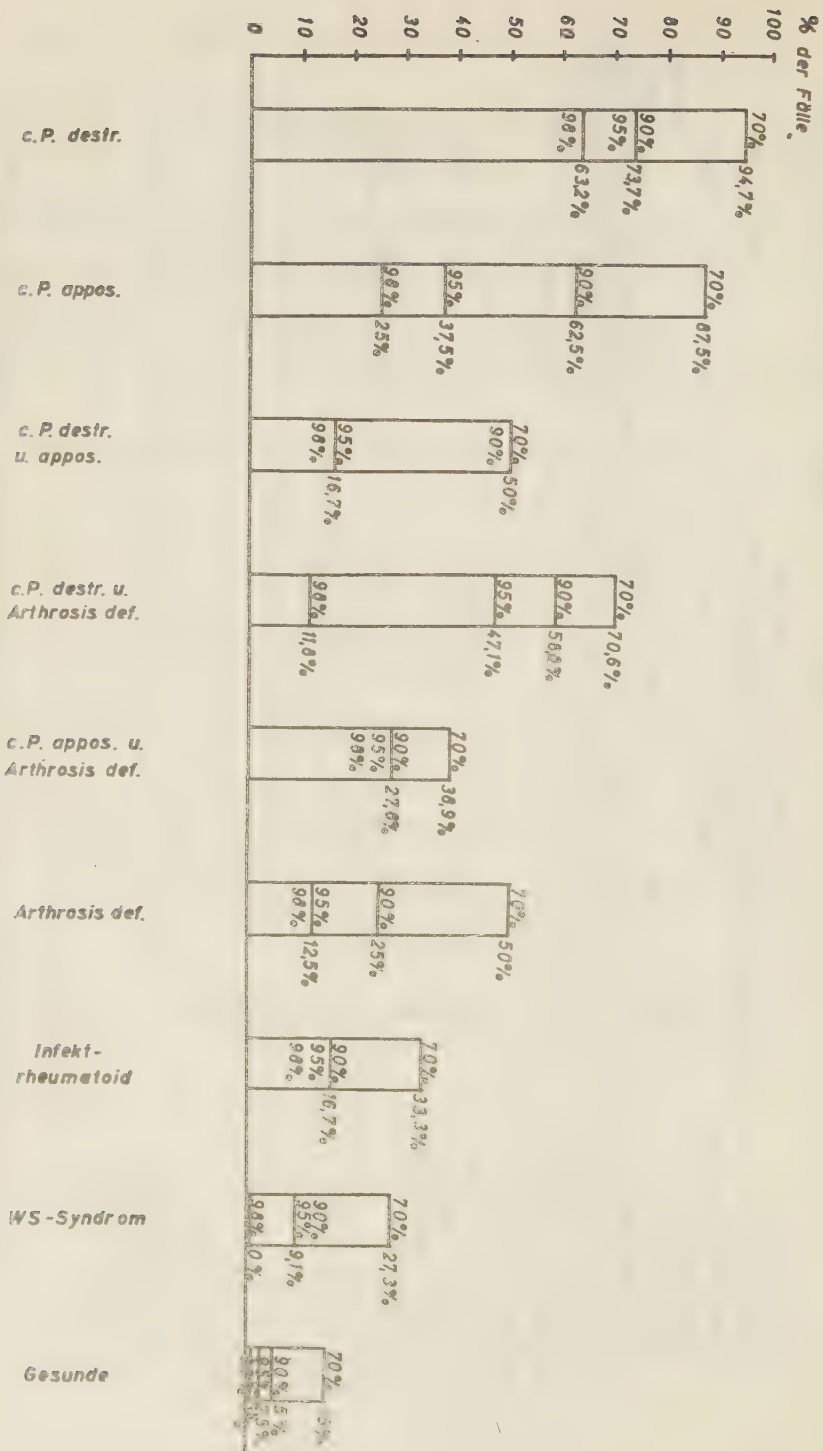
Haptoglobin-Einzelwerte und Typenbestimmung bei Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (o = Typ 1-1, ● = Typ 2-1, x = Typ 2-2)

Gesamt- Fall- zahl	Hp-Erhöhung Toleranzbereich 70%		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 90%		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 95%		Hp-Erhöhung Toleranzbereich 98%	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Erwartungswert (Normalverteilung)		15,0		5,0		2,5		1,0
Chron. Polyarthrit. destrukt. Typ	19	18	94,7	14	73,7	14	73,7	12
apposit. Typ	8	7		5		3		2
destr.-app. Typ	6	4		3		1		1
ohne Rö-Veränd.	12	5	41,7	23,2	25,0	3	25,0	3
Gesamt	45	34	75,6	57,8	46,7	21	46,7	18
Arthrosis deformans	16	8	50,0	4	25,0	3	18,8	2
Arthrot.-arthrit.								
Mischformen mit destrukt. Veränd.	17	11	64,7	9	52,9	7	41,2	3
apposit. Veränd.	18	8	44,4	6	33,3	6	33,3	4
destr.-app. Veränd.	1	1		1		1		1
ohne arthrit. Veränd.	3	2	56,4	2	46,2	2	41,0	2
Gesamt	39	22		18		16		10
Infektrheumatoid	12	4	33,3	2	16,7	2	16,7	2
M. Sjögren	2	1		0		0		0
M. Reiter	1	0		0		0		0
Harns.-Gicht	2	2		2		2		1
Degen. WS-Veränd.	11	3	27,3	1	9,1	1	9,1	0
Statische Beschw.	4	1		1		1		1
Gesunde	299	42	14,0	12	4,0	8	2,7	2

Tabelle 11

Anzahl der Haptoglobinspiegelerhöhungen unter Berücksichtigung verschiedener Toleranzbereiche bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und bei Normalpersonen (aus Mathies, H., Schleifer, E. u. Liebrich, K.G.: Klin. Wschr. 41, 653 (1963))

Prozentsätze der die 70%, 90%, 95% und 98%-Toleranzbereiche überschreitenden Fälle bei den einzelnen rheumatischen Erkrankungsformen



In Abbildung IX wurde eine etwaige Korrelation der α_1 -Globulinwerte als prozentuale Anteile am Gesamteiweiß zu den Hp-Werten zu klären versucht.

Eine nach den Erkrankungsformen gegliederte Darstellung der Werte der α_2 -Globuline gibt Abbildung X, die den Gehalt des Serums an α_2 -Globulin in mg% für jeden einzelnen Fall anzeigt. Wie die statistische Analyse (s.u.) ergibt, lassen sich hierbei zwischen den einzelnen Krankheitsformen keine Unterschiede in den Verteilungen der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen erfassen.

In Abbildung XI und XII wurden die prozentualen und absoluten α_2 -Globulinwerte im Vergleich zum HI für jeden einzelnen Fall aufgetragen. Abbildung XIII zeigt den Hp-Anteil am α_2 -Globulin in Prozent im Vergleich zu den absoluten Hp-Werten. Dabei wurden die Hp-Spiegelerhöhungen unter Berücksichtigung der verschiedenen Streubereichsgrenzen in Beziehung zum prozentualen Anteil des Hp am α_2 -Globulin gesetzt.

Abbildung XIV stellt die γ -Globulinwerte als prozentuale Anteile am Gesamteiweiß den Hp-Werten gegenüber.

In Abbildung XV wurden die Einstundenwerte der BKS im Vergleich zum HI aufgetragen.

Eine Gegenüberstellung der CrP-positiven und CrP-negativen Fälle von chronischer Polyarthritiden und ihrer HI-Werte bringt Abbildung XVI, aus der sich zwar ersehen läßt, daß die CrP-positiven Fälle häufig Haptoglobinspiegelerhöhungen aufweisen, daß jedoch keine eindeutige gegenseitige Abhängigkeit der beiden Merkmale besteht.

Bei der Zusammenstellung sämtlicher bearbeiteten (also auch der anderen rheumatischen Krankheiten) Seren ergaben sich in dieser Hinsicht dieselben Verhältnisse.

Bei Berechnung des prozentualen Anteils der Kranken mit positivem bzw. negativem Rheumafaktor-Nachweis bei der Gruppe der chronischen Polyarthritiden zeigte sich ebenfalls, daß die Patienten mit positivem RF in weit höherem Prozentsatz Hp-Spiegelerhöhungen aufweisen als diejenigen mit negativem RF, daß jedoch keine gegenseitige Abhängigkeit zwischen dem RF und einer Hp-Spiegelerhöhung besteht (Abb. XVII, XVIII).

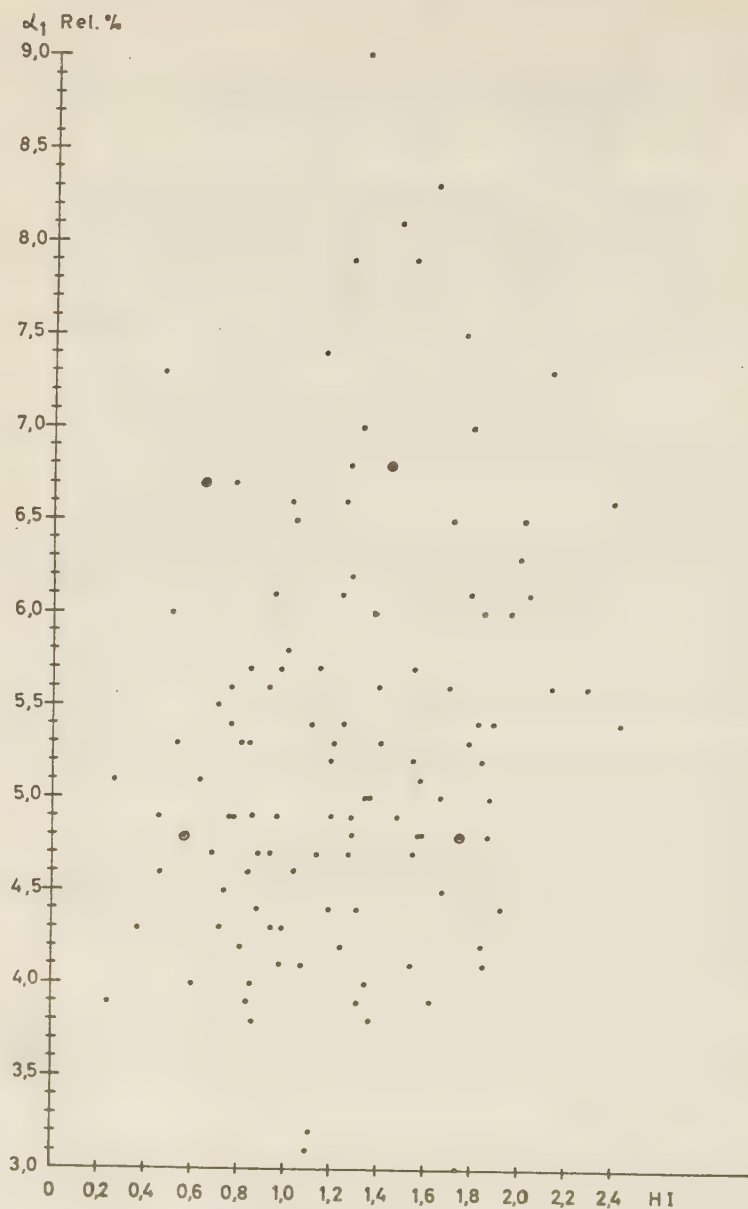
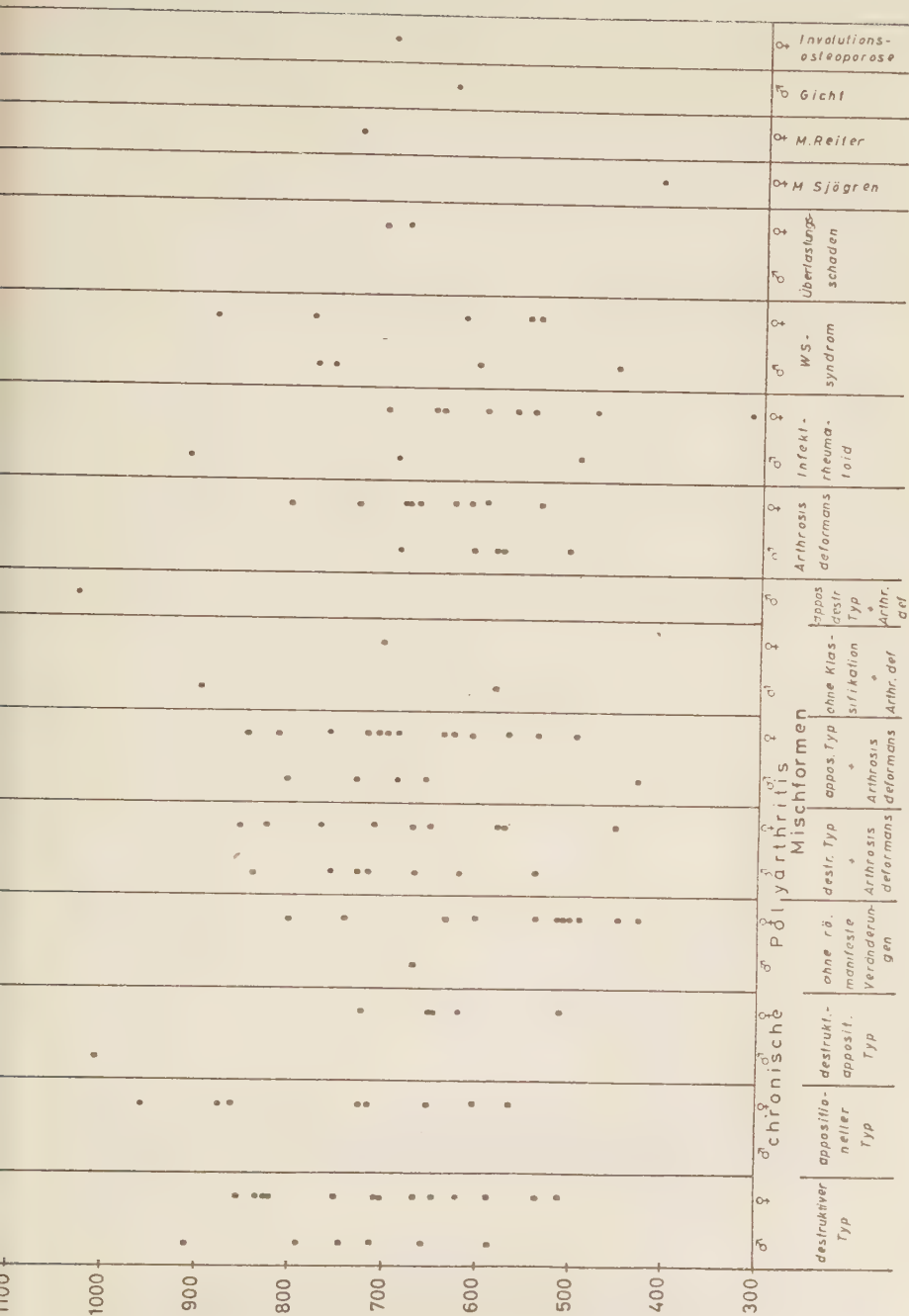


Abbildung IX

Vergleich der Haptoglobin-Indices mit den α_1 -Globulinwerten als prozentualen Anteilen am Gesamteiweiß



Beinhaltet der einzelnen Joren an α_2 -Globulin in mg/dl

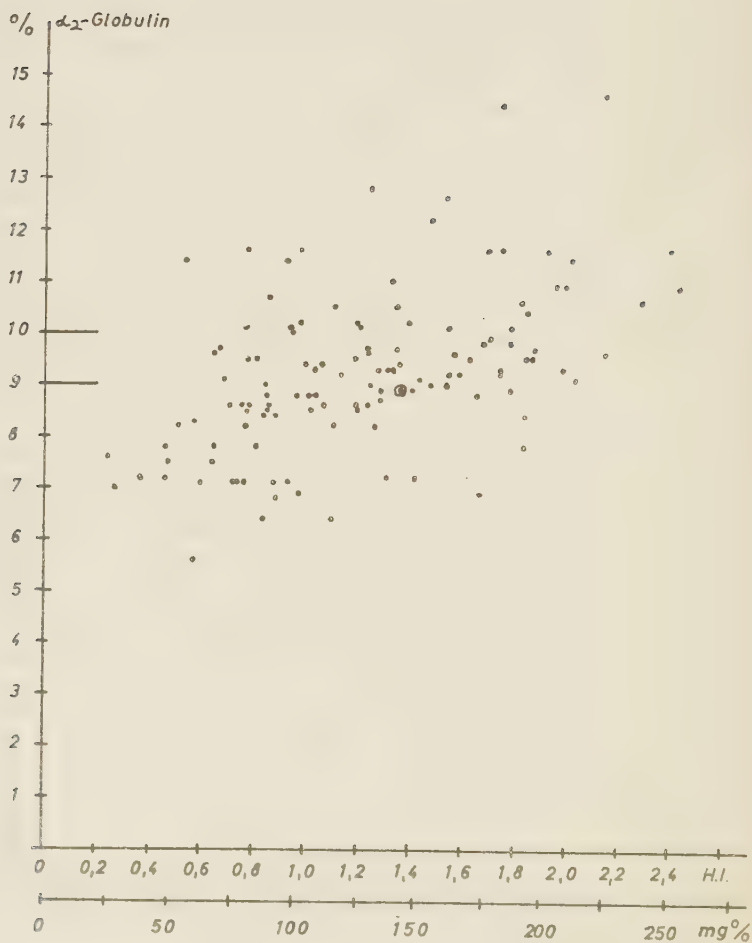


Abbildung XI

Werte des α_2 -Globulins als Prozent vom Gesamteiweiß
im Vergleich zum Haptoglobinindex beim einzelnen Fall

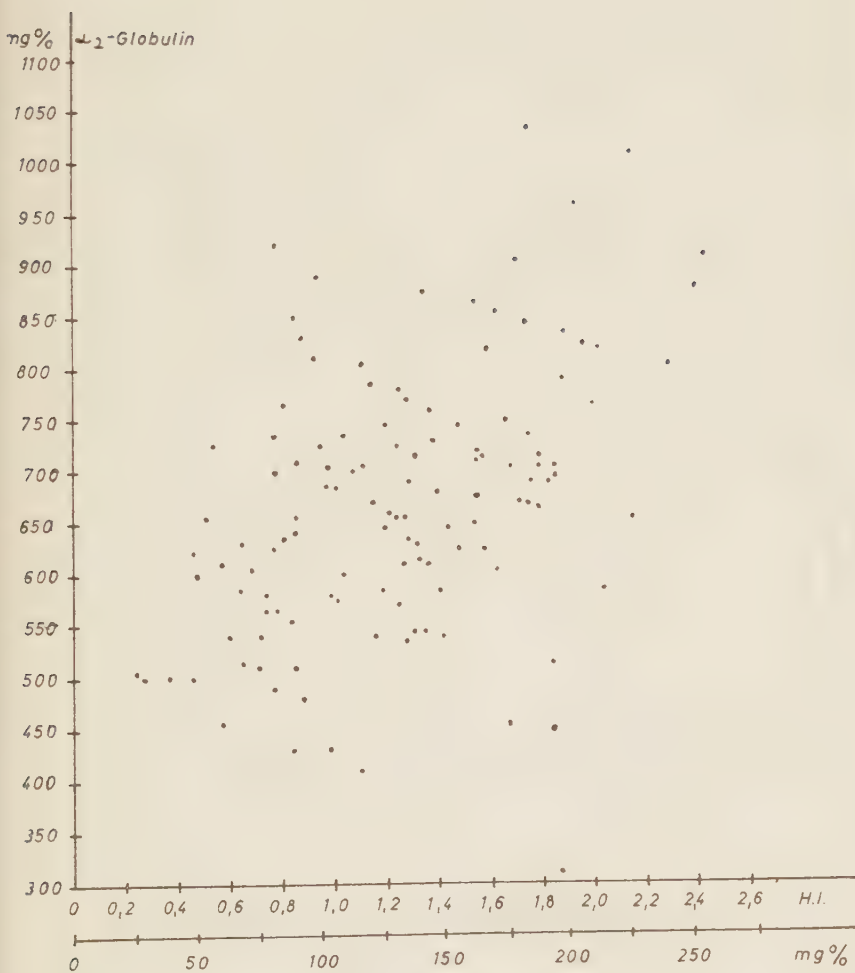


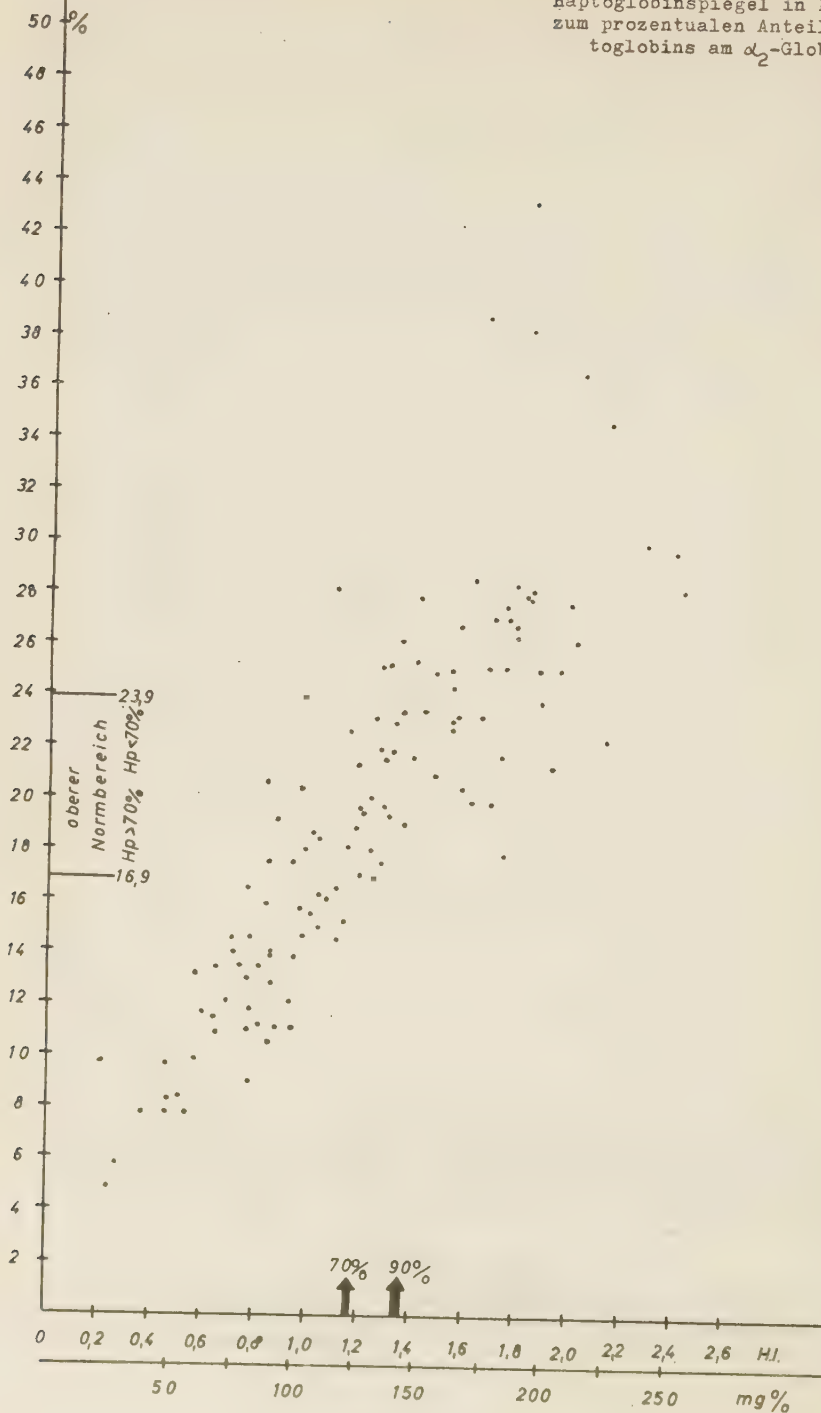
Abbildung XII

Werte des α_2 -Globulins als mg/100 ml Serum im Vergleich
zum Haptoglobinindex beim einzelnen Fall

Hp-Anteil an α_2 -Globulin

Abbildung XIII

Haptoglobinspiegel in Beziehung
zum prozentualen Anteil des Hap-
toglobins am α_2 -Globulin



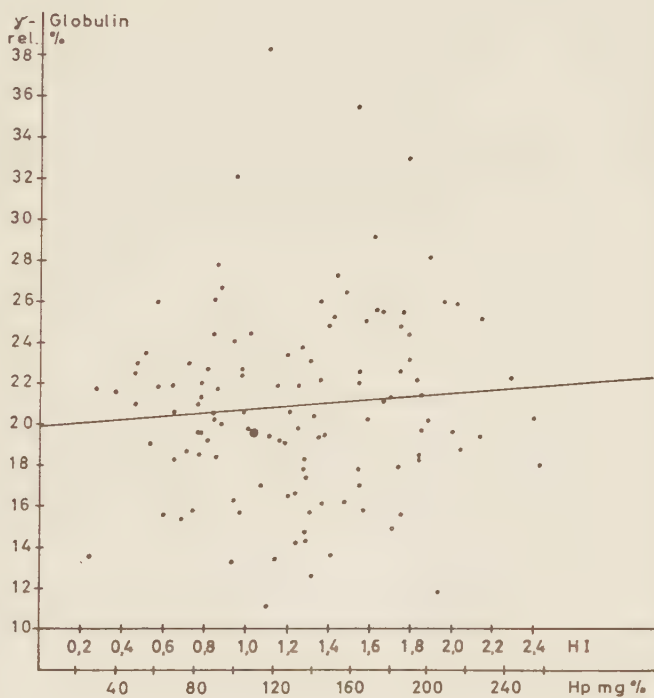


Abbildung XIV

Vergleich der Haptoglobin-Indices mit den γ -Globulinwerten als prozentualen Anteilen am Gesamteiweiß

BKS/1 Std.

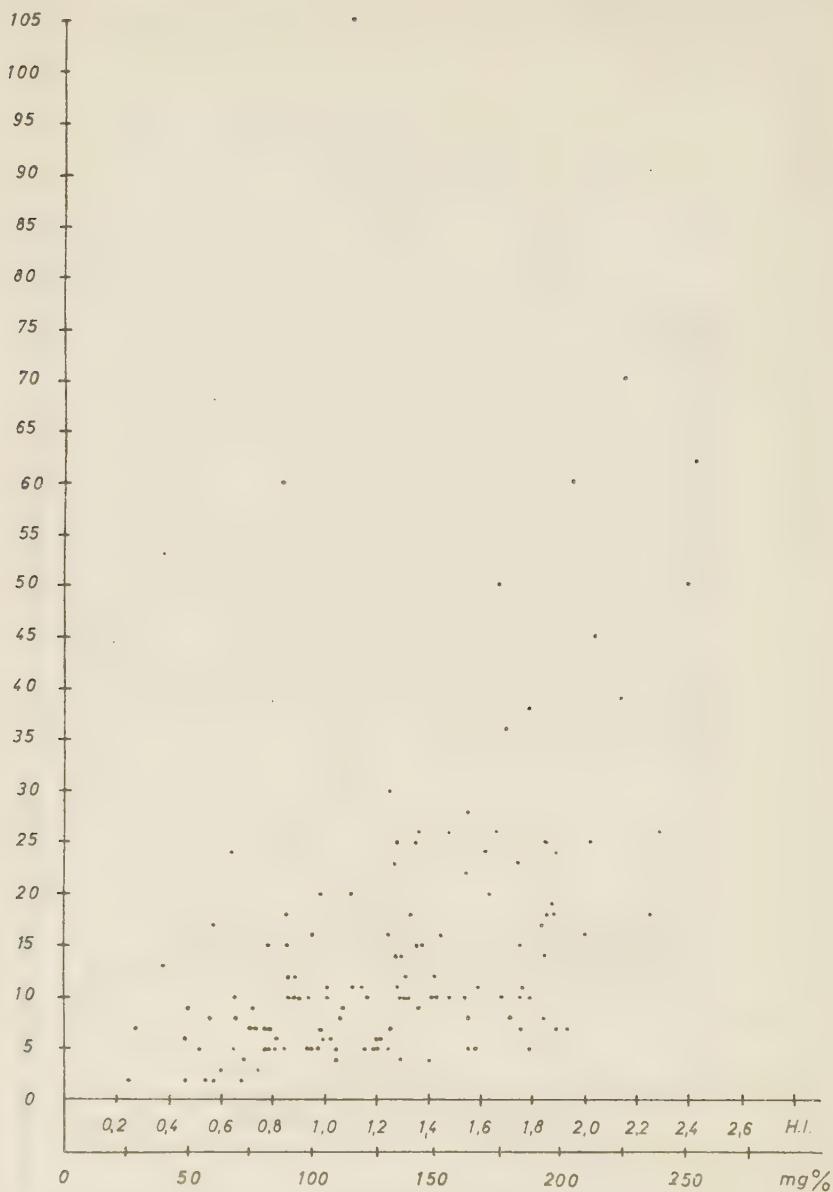


Abbildung XV

Einstundenwerte der BKS im Vergleich zum Haptoglobulinindex des einzelnen Falles

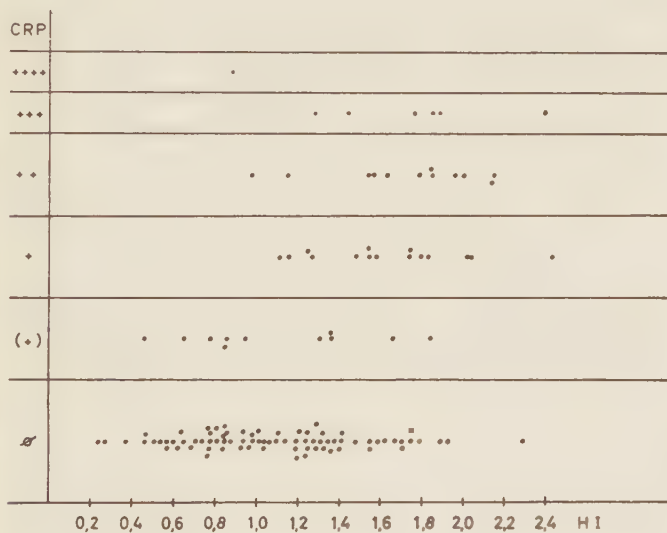
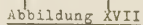


Abbildung XVI

CrP-positive und CrP-negative Fälle von chronischer Polyarthrit
tis und ihre Haptoglobinindices



Rheumafaktor-positive und rheumafaktor-negative Fälle von chronischer Polyarthrit und ihre Haptoglobulinindices

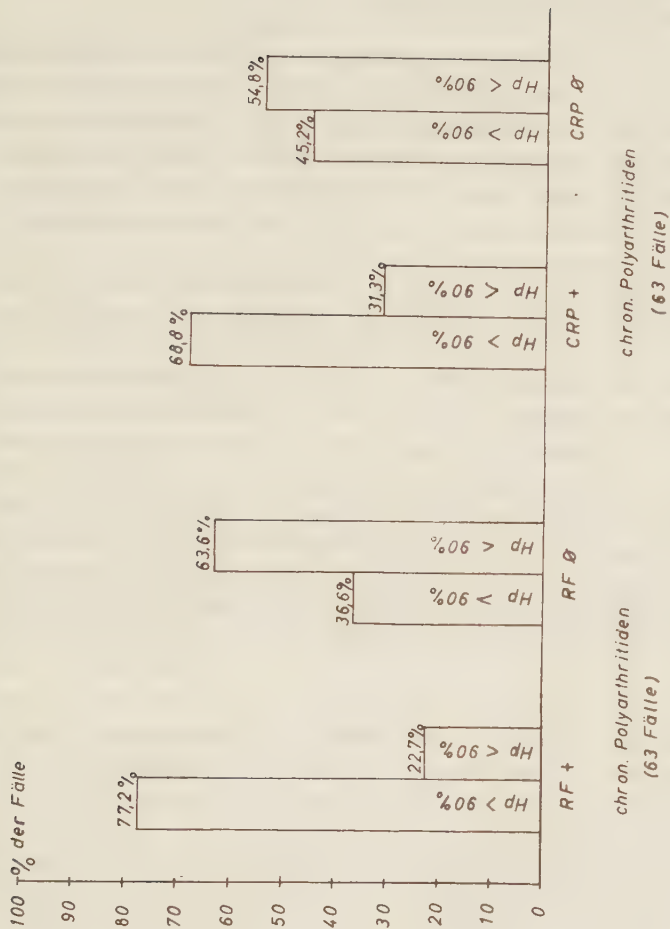


Abbildung XVII

Anteil der Haptoglobulinvermehrungen an RF-positiven und RF-negativen, sowie CRP-positiven und CRP-negativen Seren von Patienten mit chronischer Polyarthritis (Der Abbildung liegen sechs Fälle zugrunde, die erst nach feiner klinischer und statistischer Analyse hierher eingeordnet wurden).

Der statistischen Analyse konnten nur die Befunde von 122 der 132 untersuchten Patienten zugrundegelegt werden, da bei den übrigen 10 einzelne Daten nicht zu erlangen waren. Eine Einbeziehung des Merkmals Rheumafaktor in die statistische Analyse ist unterblieben, da er kein Aktivitätskriterium darstellt.

Das primäre Ziel der statistischen Auswertung der Untersuchungsbefunde besteht in der Prüfung der Frage, inwieweit die Verteilung der serologischen Aktivitätskriterien von der Form der Erkrankung abhängig ist. Hierbei können allerdings die 10 Patienten der Gruppe K nicht berücksichtigt werden: wegen ihrer Inhomogenität hinsichtlich der Form der Erkrankung vermag diese Gruppe keine Information bezüglich der genannten Fragestellung zu liefern. Die Aussagen der statistischen Auswertung beziehen sich somit, falls nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt ist, auf die 112 Patienten der Gruppen A bis I.

Die an sich wünschenswerte Gliederung nach dem Geschlecht der Patienten mußte in der statistischen Analyse unterbleiben, da andernfalls die Stichproben-Umfänge innerhalb Patienten-Geschlechtern und Gruppen zu klein geworden wären. Da zumindest für das Haptoglobin eine Abhängigkeit vom Geschlecht als möglich angesehen werden kann, ist es allgemein denkbar, daß eine Berücksichtigung des Geschlechtes der Patienten zu einer Verminderung der teilweise sehr großen Streuungen der Merkmale innerhalb Gruppen geführt hätte, wodurch die Aussagen an Präzision gewonnen hätten.

In Tabelle 12 sind die wesentlichsten Ergebnisse der statistischen Auswertung der Befunde über das Haptoglobin zusammengefaßt. Aus dem Bartlett-Test ergibt sich, daß zwischen den 9 Gruppen hinsichtlich der Varianz innerhalb Gruppen keine statistisch faßbaren Unterschiede vorliegen. Etwaige Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen können sich somit nur noch hinsichtlich der Erwartungswerte innerhalb Gruppen ergeben. Die zur Prüfung dieser Frage durchgeführte Varianz-Analyse zeigt, daß das Vorliegen solcher Unterschiede angenommen werden darf (statistische Irrtumswahrscheinlichkeit $\leq 0,1\%$). Die Art dieser Unterschiede ergibt sich aus den in Tabelle 12 angegebenen arithmetischen Mitteln innerhalb Gruppen.

In Tabelle 13 sind die wesentlichen Ergebnisse der statistischen Aus-

wertung der Befunde über das α_2 -Globulin zusammengestellt. Die Angaben über den α_2 -Globulin-Gehalt beziehen sich dabei auf mg%. Weder hinsichtlich der Varianzen innerhalb Gruppen (Bartlett-Test), noch hinsichtlich der Erwartungswerte innerhalb Gruppen (Varianz-Analyse) manifestieren sich hier statistisch faßbare Unterschiede zwischen den Gruppen. Im Hinblick auf die sehr große Streuung dieses Merkmals sind etwa vorliegende systematische Abweichungen zwischen den Gruppen sicher erst bei wesentlich größeren Stichproben-Umfängen statistisch erfaßbar. Es wäre sicher verfehlt, das vorliegende Ergebnis bereits abschließend in dem Sinne zu interpretieren, daß keinerlei Einfluß der Krankheitsform auf den α_2 -Globulin-Gehalt vorläge (s. hierzu auch Abb. XIX und den Text weiter unten).

Da das Haptoglobin einen Teil des α_2 -Globulins darstellt, erschien es von Bedeutung, die gemeinsame Verteilung der beiden Merkmale "Hp" und " α_2 " innerhalb und zwischen Gruppen zu untersuchen. Zunächst wurde hierzu nach A n d e r s o n (1959) die generalisierte Varianz der gemeinsamen Verteilung innerhalb Gruppen auf Homogenität zwischen Gruppen geprüft:

$$n = 24; \chi^2 = 28,2912; p = 25,14\%.$$

Nach dem Ergebnis dieses Tests darf angenommen werden, daß zwischen den Gruppen hinsichtlich der Dispersion der gemeinsamen Verteilung der beiden Merkmale "Hp" und " α_2 " keine statistisch faßbaren Unterschiede vorliegen. Als Schätzung der Dispersions-Matrix innerhalb Gruppen ergibt sich

	"Hp"	" α_2 "
"Hp"	0,1983	22,3714
" α_2 "		17.490,6335

Für die Varianzen innerhalb Gruppen wurde dieses Ergebnis bereits bei der Einzel-Untersuchung der beiden Merkmale (Bartlett-Test) gefunden. Als wesentliche neue Information liefert somit der Test nach Anderson, daß zwischen den Gruppen auch hinsichtlich der Kovarianz der Merkmale innerhalb Gruppen keine Unterschiede vorliegen. Insgesamt bedeutet dies, daß zwischen den Gruppen auch kein Unterschied in der Korrelation der beiden Merkmale innerhalb Gruppen vorliegt. Wir haben diese Frage, wegen ihrer Bedeutung, jedoch nochmals mit dem spezifischen Test nach der z-Transformation von F i s h e r geprüft:

$$n = 8; \quad \underline{X^2 = 5,7212; \quad p = 67,83\%}$$

Die Ergebnisse beider Test-Verfahren stimmen somit, wie zu erwarten, überein.

Aus der Kovarianz-Matrix ergibt sich als optimale Schätzung für den Korrelations-Koeffizienten innerhalb Gruppen (bei $n = 101$ Freiheitsgraden):

$$\underline{r = + 0,3752}$$

Die obere bzw. untere Grenze des 95%-Konfidenzbereiches dieser Schätzung sind

$$g_o (95\%) = + 0,5313, \quad g_u (95\%) = + 0,1973.$$

Es liegt somit eine statistisch gesicherte positive Korrelation zwischen den beiden Merkmalen innerhalb Gruppen vor, die allerdings nicht sehr hoch ist; nur ca. 14% der Variabilität des einen Merkmals kann als Folge der Variabilität des anderen Merkmals angesehen werden.

Hieraus wird verständlich, daß zwischen den Gruppen hinsichtlich der Verteilung des α_2 -Globulins keine statistisch faßbaren Unterschiede vorliegen, obschon dies für die Fraktion "Haptoglobin" zutrifft.

Wir haben weiter die bedingte Verteilung des Merkmals " α_2 " in Bezug auf das Merkmal "Hp" untersucht. Als Gleichung der Regression von " α_2 " in Bezug auf "Hp" ergibt sich innerhalb Gruppen

$$(1) \quad \alpha_2 = 112,83 \text{ Hp} + b_G$$

(α_2 in mg%, Hp als Hp-Index). Brückt man das Merkmal "Hp" ebenfalls in der Maßeinheit mg% (Faktor 106,25) aus, was im vorliegenden Zusammenhange sinnvoller erscheint, so lautet die entsprechende Relation

$$(2) \quad \alpha_2 = 1,0620 \text{ Hp} + b_G.$$

b_G ist hierin eine spezifische Konstante der jeweiligen Gruppe, die deren individuelles Niveau zum Ausdruck bringt. Die Werte von b_G sind in Tabelle 13a für jede Gruppe angegeben.

Die Streuung der bedingten Verteilung von " α_2 " nach Elimination der linearen Regression nach "Hp" ist immer noch sehr hoch:

$$s(\alpha_2/\text{Hp}) = 124,11 \text{ mg\%}.$$

Mieraus erklärt sich, daß sich auch zwischen den Gruppenkonstanten b_G kein statistisch faßbarer Unterschied feststellen läßt (Dispersions-Analyse nach W i l k s:

$$L = 0,9202; n_1 = 8; n_2 = 102; F_{\text{emp}} = 1,11; p > 5,0\% .$$

In Abbildung XIX ist für die Gruppen-Mittelwerte die gemeinsame Verteilung nach den Merkmalen " α_2 " und "Hp" dargestellt. Sie vermittelt den Eindruck, als läge hinsichtlich des Verhaltens des α_2 -Globulins zwischen den Gruppen doch eine gewisse Systematik vor, die statistisch allerdings erst an einem größeren Material genauer untersucht werden könnte.

Die Form der Regressionsgleichung (2) erscheint bemerkenswert: Praktisch hat sie die Form

$$\begin{aligned} (2') \quad \alpha_2 &= \text{Hp} + b_G \\ \text{d.h.} \quad \alpha_2 - \text{Hp} &= b_G = \text{const.} \end{aligned}$$

Im Zusammenhang mit den übrigen Ergebnissen der Analyse kann man dies (allerdings sehr vorsichtig) als Hinweis dafür ansehen, daß etwaige Unterschiede im α_2 -Globulin-Gehalt wohl vorwiegend durch Unterschiede im Hp-Gehalt bewirkt werden, während sich derjenige Anteil des α_2 -Globulins, der kein Hp ist, nicht systematisch verändert. Insgesamt wird man aus diesen Ergebnissen schließen dürfen, daß es isolierte Erhöhungen des Hp-Gehaltes gibt, ohne daß hierdurch andere Fraktionen des α_2 -Globulins ebenfalls erhöht würden.

Neben dem α_2 -Globulin-Gehalt in mg% wurde auch noch der relative α_2 -Globulin-Gehalt in % in die Untersuchung einbezogen. Statistisch liefert dieses Merkmal nichts Neues. Der Vollständigkeit halber sind jedoch in Tabelle 14 die vollständigen Ergebnisse der Analyse auch dieses Merkmals angegeben. Ein genaueres Eingehen auf sie erübrigt sich jedoch.

Im Hinblick darauf, daß das Haptoglobin eine Fraktion des α_2 -Globulins ist, wurde auch noch eine Analyse des Merkmals

Z : prozentualer Anteil des Hp am α_2 -Globulin

durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

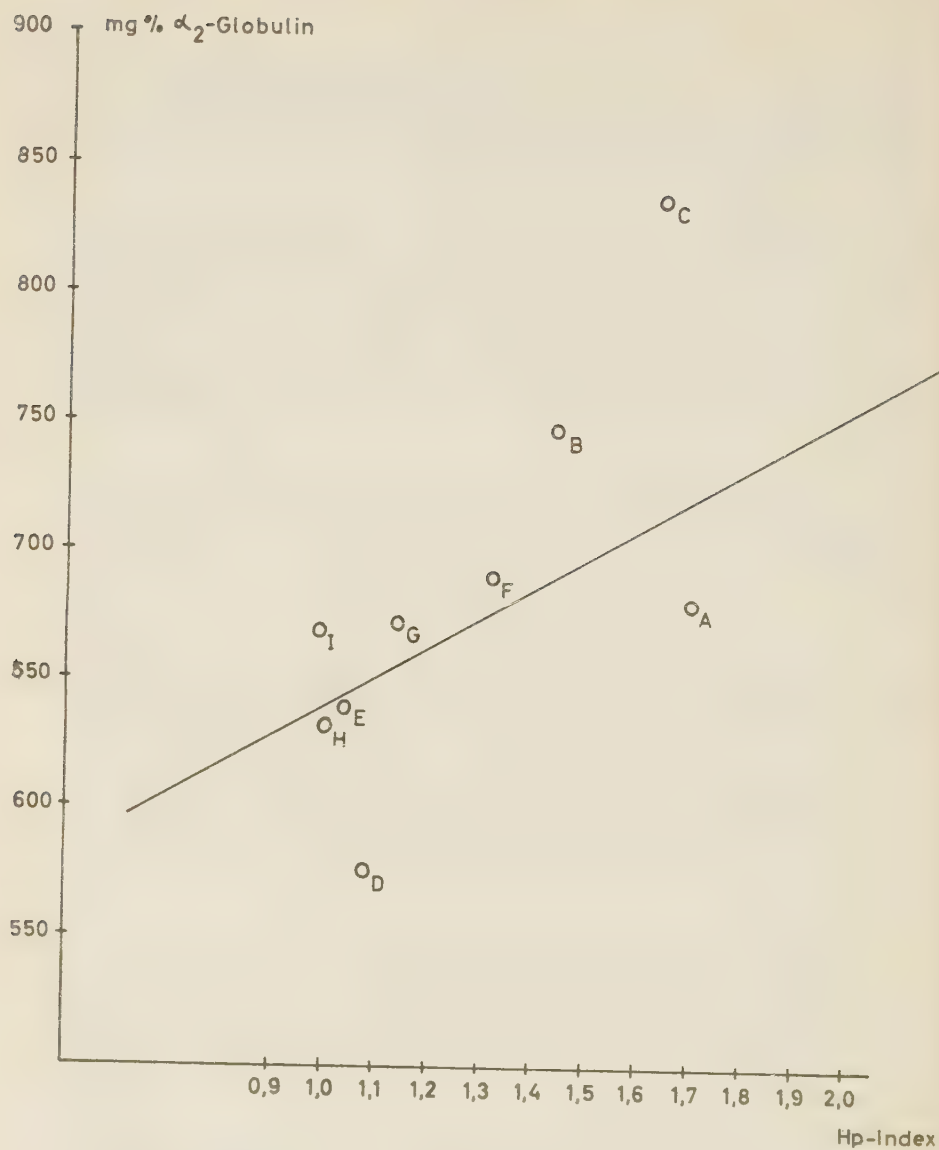


Abbildung XIX

Gemeinsame Verteilung der Gruppen-Mittelwerte nach den Merkmalen " α_2 " und "Hp"

Hinsichtlich der Varianz innerhalb Gruppen liegen zwischen den Gruppen keine Unterschiede vor (Bartlett-Test). Dagegen muß als gesichert angesehen werden, daß zwischen den Gruppen Unterschiede hinsichtlich des Erwartungswertes innerhalb Gruppen vorliegen (Varianz-Analyse; statistische Irrtumswahrscheinlichkeit $< 0,1\%$).

Da das Merkmal Z eine Funktion des Merkmals Hp ist,

$$Z = 100 \frac{Hp}{\alpha_2},$$

ist eine Interpretation dieser Ergebnisse nur möglich, wenn man die gemeinsame Verteilung der beiden Merkmale "Z" und "Hp" betrachtet. Hier zeigt sich zunächst, daß sich die Dispersionen dieser Verteilung innerhalb Gruppen untereinander nicht wesentlich unterscheiden:

$$n = 24; \quad X^2 = 35,0726; \quad p = 7,92\%$$

(Test nach A n d e r s o n). Wegen der Homogenität der Varianzen der beiden Merkmale (Bartlett-Teste) kann hieraus geschlossen werden, daß auch zwischen den Korrelations-Koeffizienten innerhalb Gruppen keine statistisch wesentlichen Unterschiede vorliegen. Der spezifische Test nach der z-Transformation von F i s h e r bestätigt dies:

$$n = 8; \quad X^2 = 15,0824; \quad p = 6,00\% .$$

Aus der Kovarianz-Matrix innerhalb Gruppen ergibt sich dann als optimale Schätzung des Korrelations-Koeffizienten innerhalb Gruppen (bei $n = 101$ Freiheitsgraden)

$$r = + 0,8388,$$

mit den nachstehenden Grenzen für den 95%-Konfidenzbereich

$$g_o (95\%) = + 0,8888, \quad g_u (95\%) = + 0,7699.$$

Die Korrelation zwischen den beiden Merkmalen "Z" und "Hp" ist somit sehr hoch; ca. 70% der Variabilität des einen Merkmals ist durch diejenige des anderen Merkmals bedingt.

Es ist in diesem Zusammenhang wesentlich zu bemerken, daß diese hohe Korrelation nicht durch die Art des funktionalen Zusammenhanges der beiden Merkmale bedingt ist.

Die Größe der Korrelation zwischen den beiden Merkmalen läßt ver-

muten, daß die Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Merkmals "Z" primär durch die Unterschiede bedingt sind, die zwischen den Gruppen hinsichtlich des Merkmals "Hp" bestehen. Diese Frage wurde mittels einer Dispersions-Analyse nach W i l k s geprüft:

$$L = 0,9512; n_1 = 8, n_2 = 102, F_{\text{emp}} = 1,02, 5,0\% \ll p.$$

Hiernach darf somit als gesichert angenommen werden, daß die Unterschiede im Merkmal "Z" durch die Unterschiede im Merkmal "Hp" bedingt sind.

Mit einer gewissen Berechtigung kann man allerdings auch umgekehrt fragen, ob nicht die Unterschiede im Merkmal "Hp" durch die Unterschiede im Merkmal "Z" bedingt sind, da ja die hohe Korrelation symmetrisch in den beiden Merkmalen ist. Die entsprechende Dispersions-Analyse nach W i l k s liefert hierfür allerdings keinen Hinweis.

Berechnet man die Regression des Merkmals "Z" in Bezug auf das Merkmal "Hp" und berücksichtigt man dabei, daß $H_p = 0$ notwendig $Z = 0$ sein muß, so ergibt sich

$$Z = 15,5260 H_p \quad (H_p \text{ als } H_p\text{-Index})$$

bzw.

$$Z = 0,1461 H_p \quad (H_p \text{ in mg}\%).$$

Wegen der hohen Korrelation zwischen den beiden Merkmalen kann diese lineare Relation als gute Näherung des tatsächlichen Verhaltens der beiden Merkmale angesehen werden. Aus ihr folgt, daß α_2 im Mittel konstant ist; wegen

$$Z = \frac{H_p}{\alpha_2} \cdot 100 = 0,1461 H_p$$

ist dabei

$$\alpha_2 = \frac{100}{0,1461} = 684 \text{ mg}\%.$$

Diese Schätzung des mittleren α_2 -Globulin-Gehaltes stimmt hervorragend überein mit dem direkt ermittelten Wert 663 mg%.

Damit zeigt sich, wie auch vom statistischen Standpunkt erwartet

werden mußte, daß die Untersuchung des Merkmals "Z" zu keinerlei neuen Einsichten gegenüber der direkten Untersuchung der Merkmale " α_2 " und "Hp" führt. Alle hier dargelegten Ergebnisse über das Merkmal "Z" und seinen Zusammenhang mit dem Merkmal "Hp" hätte man unmittelbar aus den oben bereits angeführten Resultaten gewinnen können, insbesondere aus der Tatsache, daß der α_2 -Globulin-Gehalt praktisch konstant ist. Da andererseits eine Index-Bildung, wie es das Merkmal "Z" ist, immer eine schwer überschaubare Mischung verschiedener Größen ist, wird von der Verwendung dieses Merkmals zu anderen als deskriptiven Zwecken dringend abgeraten.

Die Ergebnisse der Auswertung von α_1 -Globulin und γ -Globulin sind in Tabelle 16 (α_1 -Globulin) bzw. Tabelle 17 (γ -Globulin) zusammengestellt. Für beide Proteine wurde als Maßeinheit "% des Gesamt-Proteins" verwendet.

Für das α_1 -Globulin ergeben sich weder hinsichtlich der Varianzen innerhalb Gruppen (Bartlett-Test) noch hinsichtlich der Erwartungswerte innerhalb Gruppen (Varianz-Analyse) statistisch manifeste Unterschiede zwischen den Gruppen.

Beim γ -Globulin muß als gesichert angesehen werden, daß die Varianz dieses Merkmals innerhalb der einzelnen Gruppen unterschiedlich ist (Bartlett-Test, statistische Irrtumswahrscheinlichkeit 1,0%). Sie ist am größten in den Gruppen B und C (Tabelle 17) und etwas erhöht für die Gruppe A.

Ein Hinweis auf Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich ihrer Erwartungswerte ergibt sich nicht (Varianz-Analyse); im Hinblick auf die Inhomogenität der Varianzen kommt diesem Ergebnis allerdings nur ein bedingter Wert zu.

Wir haben weiter untersucht, inwieweit zwischen diesen Merkmalen und dem Merkmal "Hp" ein Zusammenhang besteht. Dabei war jedoch zu berücksichtigen, daß "Hp" eine Fraktion des α_2 -Globulins ist und zwischen α_1 -, α_2 - und γ -Globulinen für sich bereits ein physiologischer Zusammenhang besteht (Außerdem ergibt sich aus der Darstellung der einzelnen Fraktionen als % des Gesamt-Proteins ein rein funktionaler, nicht physiologischer Zusammenhang!). Wir haben daher zunächst

die Korrelations-Matrix der 4 Merkmale Hp, α_2 , α_1 und γ -Globulin berechnet (Globuline als % ausgedrückt):

	Hp	α_2	α_1	γ
Hp	1,0000	0,4975	0,1860	-0,0622
α_2		1,0000	0,2445	-0,0077
α_1			1,0000	0,2077
γ				1,0000

Hieraus wurden dann die partiellen Korrelations-Koeffizienten zwischen Hp und jedem der drei anderen Merkmale berechnet:

$$r_{Hp, \alpha_2/\alpha_1, \gamma} = 0,4715$$

$$r_{Hp, \alpha_1/\alpha_2, \gamma} = 0,0934$$

$$r_{Hp, \gamma/\alpha_1, \alpha_2} = -0,0861$$

Eine direkte Korrelation liegt somit, wie zu erwarten war, nur zwischen Hp und α_2 vor.

Nach diesem Ergebnis erübrigte sich eine weitere Untersuchung der gemeinsamen Verteilung von Hp und α_1 - bzw. γ -Globulin.

Klassifiziert man die Patienten nach den bei ihnen beobachteten CrP-Reaktionen und bestimmt innerhalb dieser Klassen die Verteilung des Hp-Index, so ergeben sich innerhalb der Klassen die in Tabelle 18 angegebenen arithmetischen Mittel ($\bar{x}$) für den Hp-Index. In der Tabelle ist außerdem der 95%-Konfidenzbereich für diese arithmetischen Mittel angegeben.

Mit Hilfe einer Varianz-Analyse wurde geprüft, ob zwischen den arithmetischen Mitteln statistisch faßbare Unterschiede vorliegen. Die Varianz-Analyse zeigt, daß dies auf dem 0,1%-Test-Niveau als statistisch gesichert angesehen werden kann. Eine weitere Analyse ergibt, daß zwischen den Mittelwerten der Klassen "-" und "(+)" keine statistisch faßbaren Unterschiede vorliegen, ebenso liegen keine statistisch faßbaren Unterschiede zwischen den Klassen "+", "++" und "+++" vor. Dagegen ergeben sich statistisch hochgesicherte Unterschiede zwischen den arithmetischen Mitteln des Hp-Index in den Klassen "-" bzw. "(+)" einerseits und den "+"-Klassen andererseits. Hiernach kann ein Zusammen-

menhang zwischen dem CrP und dem Hp-Index als möglich angesehen werden.

Die Ergebnisse der Auswertung der BKS sind in Tabelle 19 zusammengestellt. Sie weist eine extrem hohe Unterschiedlichkeit hinsichtlich der Varianz innerhalb Gruppen auf (Bartlett-Test). Aus diesem Grunde war eine weitere statistische Bearbeitung methodisch nicht durchführbar.

Zusammenfassend lassen sich also aus der statistischen Analyse folgende Feststellungen treffen: die untersuchten 9 Gruppen weisen bereits hinsichtlich des Merkmals Hp starke Unterschiede in den Verteilungen innerhalb Gruppen auf. Es war daher nicht gerechtfertigt, die Gruppen ungegliedert als eine Gesamt-Stichprobe weiter zu analysieren. Es wurde darum in jedem Falle die Verteilung innerhalb Gruppen für die einzelnen Merkmale berücksichtigt.

Für die Merkmale α_1 -, α_2 - und γ -Globulin ergaben sich keine Verteilungsunterschiede zwischen den Gruppen. Dagegen zeigen sich Unterschiede zwischen den Gruppen im mittleren prozentualen Anteil des Haptoglobins am α_2 -Globulin. Diese Unterschiede beruhen jedoch praktisch ausschließlich auf den Unterschieden, die zwischen den Gruppen hinsichtlich des mittleren Haptoglobin-Gehaltes bestehen und stellen daher keine wesentliche neue Information dar.

Statistisch deutliche Unterschiede in den Mittelwerten des Hp-Index zwischen den nach ihrem CrP-Gehalt klassifizierten Seren lassen einen Zusammenhang zwischen dem CrP und dem Haptoglobin als möglich erscheinen.

Das Merkmal EKS zeigt starke Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Varianz innerhalb Gruppen. Eine weitere Untersuchung war daher aus methodischen Gründen nicht möglich.

Zwischen dem Haptoglobin-Gehalt und dem Gehalt an α_2 -Globulin liegt eine schwache Korrelation vor; die Regression des Merkmals α_2 in Bezug auf das Merkmal Haptoglobin deutet darauf hin, daß etwaige Unterschiede zwischen den Gruppen im α_2 -Gehalt fast ausschließlich auf den Unterschieden im Haptoglobin-Gehalt beruhen.

Erläuterungen zu den Tabellen 12 bis einschließlich 19

- N : Stichproben-Umfang
 $\bar{x}$: Arithmetisches Mittel innerhalb Gruppen
 S^2 : Varianz innerhalb Gruppen
 $S_{\bar{x}}$: Streuung des arithmetischen Mittels innerhalb Gruppen
 $k_{95\%}$: halbe Länge des 95%-Konfidenzbereiches für den Erwartungswert innerhalb Gruppen
 $T_{90\%}$: halbe Länge des 90%-Toleranzbereiches der Meßwerte innerhalb Gruppen
s : optimale Schätzung der Streuung innerhalb Gruppen;
nur angegeben, wenn zwischen den Gruppen Homogenität der Varianzen innerhalb Gruppen vorliegt.
SAQ : Summenabstandsquadrat
MAQ : mittleres Abstandsquadrat

Haptoglobin-Index

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$
A	19	1,70	0,2122	0,1021	0,20	0,76
B	8	1,44	0,1314	0,1574	0,31	0,78
C	6	1,64	0,2195	0,1818	0,36	0,80
D	12	1,08	0,3706	0,1285	0,26	0,77
E	14	1,04	0,2083	0,1190	0,24	0,77
F	16	1,32	0,0819	0,1113	0,22	0,76
G	18	1,14	0,2667	0,1050	0,21	0,76
H	10	1,00	0,1621	0,1408	0,28	0,78
I	9	0,99	0,0725	0,1484	0,29	0,78
Gesamt-Material	122	1,25	0,2342	0,0438		

Bartlett-Test: $n = 8$; $X^2 = 11,778$; $p = 16,80\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	6,6496	0,8312	4,19	0,1%
Innerhalb Gruppen	103	20,4215	0,1983		
Gesamt-Varianz	111	27,0711	0,2439		

$s = 0,4453$

Tabelle 12

α_2 -Globulin (mg%)

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$	b_G
A	19	678	31.462	30,34	60	225	486
B	8	746	19.937	46,76	93	233	584
C	6	835	28.703	53,99	107	237	650
D	12	575	14.030	38,18	76	228	454
E	14	638	6.269	35,35	70	227	521
F	16	688	12.947	33,06	66	227	519
G	18	671	12.507	31,17	62	226	542
H	10	631	16.178	41,82	83	230	518
I	9	668	20.486	44,08	87	231	556
Gesamt-Material	122	667	18.715	12,38			

Bartlett-Test: $n = 8$; $\chi^2 = 11,569$; $p = 17,69\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	188,346	23,543	1,35	
Innerhalb Gruppen	103	1.801,535	17,491		
Gesamt-Varianz	111	1.989,881	17,927		

$s = 132,25$

$$\begin{aligned}\alpha_2 \text{ (mg\%)} &= 112,83 \text{ Hp} - I + b_G \\ &= 1,0620 \text{ hp (mg\%)} + b_G\end{aligned}$$

Tabelle 13

Hp-Anteil am α_2 -Globulin (rel.%)

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$
A	19	25,58	48,1192	1,5955	3,16	11,84
B	8	20,73	23,0993	2,4588	4,88	12,24
C	6	25,92	10,1480	2,8391	5,63	12,47
D	12	19,63	102,8879	2,0076	3,98	12,01
E	14	16,94	44,1763	1,8586	3,69	11,95
F	16	20,91	37,5926	1,7386	3,45	11,92
G	18	18,22	59,6936	1,6392	3,25	11,86
H	10	17,08	45,8751	2,1992	4,36	12,11
I	9	16,18	25,6670	2,3181	4,60	12,17
Gesamt-Material	122	19,87	52,1145	0,6535		

Bartlett-Test: $n = 8$; $X^2 = 11,760$; $p = 16,87\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	31,0389	3,8799	1,82	
Innerhalb Gruppen	103	219,6710	2,1327		
Gesamt-Varianz	111	250,7099	2,2586		

$s = 1,4604$

$$\alpha_2 \% = 1,631721 \text{ Hp-I} + b_G$$

Tabelle 14

α_2 -Globulin (%)

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$	b_G
A	19	9,53	1,2865	0,3350	0,66	2,49	6,86
B	8	10,21	1,8641	0,5163	1,02	2,57	7,86
C	6	11,94	5,4710	0,5962	1,18	2,62	9,26
D	12	8,36	1,8427	0,4216	0,84	2,52	6,60
E	14	8,63	1,3868	0,3903	0,77	2,51	6,93
F	16	9,17	1,6623	0,3651	0,72	2,50	7,02
G	18	9,50	2,3729	0,3442	0,68	2,49	7,64
H	10	8,68	2,6462	0,4618	0,92	2,54	7,05
I	9	9,14	3,5903	0,4868	0,97	2,56	8,15
Gesamt- Material	122	9,23	2,4290	0,1411			

Bartlett-Test: $n = 8$; $\chi^2 = 8,201$; $p = 41,49\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	1.031,4737	128,9342	2,67	
Innerhalb Gruppen	103	4.981,5312	48,3644		
Gesamt-Varianz	111	6.013,0049	54,1712		

$s = 6,9544$

Tabelle 15

α_1 -Globulin (%)

Gruppe	N	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$
A	19	5,70	1,4070	0,2960	0,59	2,03
B	8	5,68	3,1079	0,4186	0,83	2,08
C	6	6,16	0,8987	0,4833	0,96	2,12
D	12	5,26	0,8445	0,3418	0,68	2,04
E	14	5,37	2,1499	0,3164	0,63	2,03
F	16	5,02	1,4070	0,2960	0,59	2,03
G	18	5,51	1,1246	0,2791	0,55	2,02
H	10	5,29	0,8521	0,3744	0,74	2,06
I	9	5,10	0,8925	0,3946	0,78	2,07
Gesamt-Material	122	5,30	1,3353	0,1046		

Bartlett-Test: $n = 8$; $\chi^2 = 11,323$; $p = 18,74\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	6,3973	0,7997	-	-
Innerhalb Gruppen	103	144,3739	1,4017		
Gesamt-Varianz	111	150,7712	1,3583		

$s = 1,1839$

Tabelle 16

γ -Globulin (%)

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$k_{95\%}$	$T_{90\%}$
A	19	22,49	31,5699	1,1781	2,34	8,52
B	8	23,81	60,9155	1,8156	3,60	9,04
C	6	25,16	46,2586	2,0965	4,16	9,21
D	12	18,61	10,8117	1,4824	2,94	8,87
E	14	19,91	15,8146	1,3724	2,72	8,82
F	16	21,54	18,7892	1,2838	2,55	8,80
G	18	20,89	11,2064	1,2104	2,40	8,76
H	10	20,37	6,3334	1,6239	3,22	8,94
I	9	20,57	12,0514	1,7118	3,40	8,99
Gesamt-Material	122	20,88	21,1099	0,4159		

Bartlett-Test: $n = 8$; $\chi^2 = 20,290$; $p = 0,95\%$

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	8	201,1885	25,1485	1,19	
Innerhalb Gruppen	103	2.176,2372	21,1285		
Gesamt-Varianz	111	2.377,4257	21,4182		

$s = 5,1353$

Tabelle 17

Varianz-Komponente	C r P				
	n	SAQ	MAQ	Femp	p
Zwischen Gruppen	4	8,2318	2,0580	11,98	0,1%
Zwischen "-" u. "(+)"	1	0,0010	0,0010	-	
Zwischen "+", "++", "+++ u.m"	2	0,0891	0,0446	-	
Zwischen "-", "(+)" u. "+", "++", "+++ u.m"	1	8,1417	8,1417	47,39	0,1%
Innerhalb Gruppen	117	20,1044	0,1718		
Gesamt-Varianz	121	28,3362	0,2342		

CrP - u.m: N = 77 $\bar{x} = 1,09 \pm 0,0936$
 " (+) : N = 11 $\bar{x} = 1,10 \pm 0,2475$
 " + : N = 15 $\bar{x} = 1,64 \pm 0,2120$
 " ++ : N = 13 $\bar{x} = 1,73 \pm 0,2277$
 " +++ u.m: N = 6 $\bar{x} = 1,60 \pm 0,3552$

Tabelle 18

B K S

Gruppe	N	$\bar{x}$	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	k95%	T _{90%}
A	19	32,8	706,29	26,58	6,10	12,8	47,3
B	8	15,6	66,27	8,14	2,87	6,8	16,4
C	6	19,0	144,57	12,02	4,91	12,6	26,2
D	12	13,7	254,42	15,95	4,60	10,1	29,8
E	14	9,0	35,69	5,97	1,60	3,4	11,0
F	16	13,5	144,40	12,01	3,00	6,4	21,7
G	18	12,6	55,19	7,43	1,75	3,7	13,3
H	10	8,9	36,10	6,01	1,90	4,3	11,6
I	9	11,1	68,11	8,25	2,75	6,3	16,2
Gesamt- Material	122	15,5	241,84	15,55	1,41		

Bartlett-Test: $n = 8$; $\chi^2 = 59,7877$; $p = 0,1\%$

Tabelle 19

Diskussion

Bei Betrachtung der für gesunde Versuchspersonen ermittelten Streubreiten und Mittelwerte des Hp-Spiegels fällt auf, daß die Werte beim Typ Hp 1-1 am höchsten liegen, wogegen die niedrigsten Werte bei Typ Hp 2-2 zu finden sind und der Typ Hp 2-1 eine Mittelstellung einnimmt. Diese Untersuchungsergebnisse decken sich mit den bisher gemachten Beobachtungen. Einen deutlichen Unterschied zwischen den Seren männlicher und weiblicher Versuchspersonen innerhalb der Hp-Typen fand ich im Gegensatz zu den Mitteilungen von N y m a n (66) jedoch nicht. Eine Ausnahme machen die Seren weiblicher Versuchspersonen des Typs Hp 1-1, jedoch wurde bereits darauf hingewiesen, daß hier nur eine relativ geringe Anzahl von Seren zur Untersuchung zur Verfügung stand und deshalb bei der Auswertung unter Berücksichtigung der bei den anderen Typen gefundenen Verhältnisse die für männliche Versuchspersonen ermittelten Grenzwerte zugrundegelegt wurden. Der Mittelwert aller Seren gesunder Versuchspersonen ohne Berücksichtigung der Typenzugehörigkeit und des Geschlechts zeigte einen HI von $0,841 \pm 0,036$ und lag damit nahe dem von J a y l e und B o u s s i e r gefundenen Mittelwert von $0,89 \pm 0,37$ (39). N y m a n teilt allerdings einen höheren Mittelwert von 1,33 mit (66).

Es wurde bereits betont, daß die Festlegung der Normbereiche für die absoluten Hp-Werte nach verschiedenen, bei Gesunden gefundenen Streubereichen vorgenommen wurde. Im 70%-Streubereich liegende Werte wurden dabei durchweg als normal angesehen, während eine Überschreitung des 70%-Streubereichs als fraglich und eine Überschreitung des 80%-Streubereichs als Hp-Spiegelerhöhung angesehen wurde, wobei die Überschreitung des 95%- und des 98%-Streubereichs noch höhere Aus-sagewerte liefert. Ich habe in Tabelle 11 für die einzelnen Krankheitsgruppen des rheumatischen Formenkreises die Überschreitung dieser Normstreubereiche angegeben und festgestellt, daß nicht nur bei chronischen Polyarthritiden, sondern auch bei Arthrosis deformans, arthrotisch-arthritischen Mischformen und beim Infektrheumatoid Hp-Spiegelerhöhungen häufig sind. Bereits K l u t h e und M ü l l e r (48) wiesen darauf hin, daß bei der chronischen Polyarthrititis der Hp-Spiegel zum Teil stark erhöht ist. Dies konnte durch

meine Untersuchungen bestätigt und dahingehend erweitert werden, daß auch bei degenerativen Gelenkerkrankungen Hp-Spiegelerhöhungen relativ häufig sind. Diese Feststellung deutet bereits darauf hin, daß eine Erhöhung des Hp-Spiegels nicht unbedingt Ausdruck der allgemeinen Aktivität einer entzündlichen Erkrankung sein muß, sondern sicher weitgehend auch von lokalen Vorgängen im Bindegewebe beeinflußt wird. Es war deshalb interessant, etwaige Zusammenhänge mit den üblichen Aktivitätskriterien näher zu untersuchen.

Eine von J a y l e und M o r e t t i (44) diskutierte Korrelation zwischen α_1 -Globulinwert und HI konnte aus meinen Befunden nicht abgeleitet werden. Die hier erhobenen Befunde werden in Abbildung IX deutlich. Ebenso ergab sich auch kein erkennbarer Zusammenhang zwischen γ -Globulin und Haptoglobin (vgl. Abb. XIV). In meinen Untersuchungen fand ferner nicht jede deutliche Hp-Spiegelerhöhung ihren Ausdruck in einer signifikanten Vermehrung des Gesamt- α_2 -Globulins in seinem prozentualen Anteil am Gesamteiweiß (Abb. XI). Umgekehrt sind deutliche α_2 -Globulinvermehrungen auch bei niedrigen Hp-Werten vorhanden. Dennoch ist ein Anstieg der α_2 -Globulin-Mittelwerte bei zunehmendem Hp-Gehalt des Serums sichtbar. Bei erhöhtem HI liegen die Mittelwerte des α_2 -Globulins bei über 9% des Gesamt-Serumeiweißes. Die obere Normgrenze der α_2 -Globuline muß jedoch nach Erfahrungen in unserer Klinik mit 10% angesetzt werden. Diese Ergebnisse zeigen, daß es innerhalb der α_2 -Globuline zu Relationsverschiebungen zugunsten des Hp kommen kann, ohne daß sich eine relative Vermehrung der α_2 -Globuline zeigt. Im übrigen läßt sich das Ansteigen der Mittelwerte des α_2 -Globulins bei höheren HI-Werten bei Betrachtung des prozentualen Anteils der α_2 -Globuline am Gesamteiweiß deutlicher beobachten als bei Zugrundelegung der absoluten α_2 -Globulinwerte.

Als einzig signifikante Korrelation fand sich ein Anstieg des absoluten Hp-Anteils am α_2 -Globulin mit steigendem Hp-Gehalt des Serums, wobei die Streuung mit zunehmendem Hp-Gehalt allerdings stark zunimmt (Abb. XIII). Als oberer Normbereich des Hp-Anteils am α_2 -Globulin ergab sich 16,9 bis 23,9%. Aus Abb. XIII geht hervor, daß bei normalen Hp-Werten (innerhalb des 70%-Streubereichs) der höchste Wert des Hp-Anteils am α_2 -Globulin bei 23,9%, und bei erhöhtem Hp-Wert der niedrigste Wert des Hp-Anteils am α_2 -Globulin bei 17,8%

(über 98%-Streubereich) bzw. bei 16,9% (über 70%-Streutereich der Gesunden) liegt. Es werden also bei normalen Hp-Werten (innerhalb des 70%-Streubereiches) keine Werte des Hp-Anteils am α_2 -Globulin von über 23,9% gefunden, während bei erhöhten Hp-Werten (oberhalb des 98%-Streubereiches) ein Hp-Anteil zwischen 17,8 und 23,9% noch innerhalb der Verteilung liegen kann, wie sie bei normalen Hp-Werten gefunden wurde. Ein Hp-Anteil am α_2 -Globulin von über 23,9% ist also mit Sicherheit als erhöht zu bezeichnen.

Wenn man die α_2 -Globuline als prozentualen Anteil am Gesamteiweiß zum Hp-Index in Beziehung setzt, so zeigt sich, daß mit Ansteigen des Hp-Index über normale Werte bei den meisten Fällen der prozentuale Anteil des α_2 -Globulins am Gesamteiweiß die 9%-Grenze übersteigt, während bei normalen Hp-Werten die Mehrzahl der Fälle unter der 9%-Grenze liegt. Dennoch finden sich auch im pathologischen Hp-Bereich nicht wenige Fälle mit normalen α_2 -Globulinwerten unter 9 Relativprozent α_2 -Globulin am Gesamteiweiß, und andererseits wurden bei normalen Hp-Werten nicht wenige Fälle mit mehr als 9 Relativprozent und manchmal mehr als 10 Relativprozent gefunden. Auch diese Auswertung macht deutlich, daß mit steigendem Hp-Spiegel der prozentuale Anteil des α_2 -Globulins am Gesamteiweiß bis zu einem gewissen Grade, aber noch innerhalb seines oberen Normbereichs zunimmt, ohne daß daraus eine signifikante Vermehrung der α_2 -Globuline resultiert.

Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Hp-Bestimmung einen wesentlich feineren Indikator darstellt als die papierelektrophoretische Messung der α_2 -Globuline.

Die in Abbildung XV aufgezeichneten BKS-Werte im Vergleich zum HI zeigen, daß die BKS bei extrem hohem HI im Mittel zwar deutlich ansteigt, daß aber eine gegenseitige Abhängigkeit in keiner Weise besteht. Ich fand bei deutlich erhöhtem Hp-Spiegel in vielen Fällen noch eine normale BKS und umgekehrt bei deutlichen BKS-Beschleunigungen noch normale Hp-Werte.

Das gleiche Verhalten zeigte sich bei Betrachtung des CrP-Nachweises im Vergleich zu Erhöhungen des Hp-Spiegels (Abb. XVI). Bei Seren mit erhöhtem Hp-Spiegel wurde zwar in einem höheren Prozent-

satz das CrP nachgewiesen, und umgekehrt war das CrP bei nicht eindeutig erhöhtem Hp-Spiegel in einem höheren Prozentsatz nicht nachweisbar, aber auch hier kann eine Abhängigkeit zwischen Hp-Spiegelerhöhung und CrP-Nachweis zwar als möglich, jedoch nicht als gesichert gelten.

Auch zwischen RF und Haptoglobinspiegelerhöhung bestand eine Korrelation nur insofern, als bei positivem RF häufiger ein erhöhter Hp-Spiegel zu finden war. Voraussetzung für eine Hp-Spiegelerhöhung ist jedoch der Nachweis des RF nicht (Abb. XVII und XVIII). Zu der gleichen Feststellung kamen bereits Kluthe und Müller (48).

Ein sicherer Zusammenhang zwischen den üblichen Aktivitätskriterien und dem Hp ließ sich also nirgends nachweisen. Auch von den χ_2 -Globulinen ergibt sich zum Hp nur insoweit eine Beziehung, als ein Anstieg der χ_2 -Globuline durch eine Zunahme des Hp-Anteils am χ_2 -Globulin bedingt ist; andere χ_2 -Globulinfraktionen scheinen an den Veränderungen des χ_2 -Globulins unbeteiligt zu sein.

Bei der Bedeutung, die Depolymerisationsvorgängen im Bindegewebe bezüglich des Hp-Metabolismus zugeschrieben wird, ist eine Hp-Spiegelerhöhung in erster Linie als ein Ausdruck der lokalen Vorgänge im Gewebe zu deuten, die nur indirekt von der Aktivität des Krankheitsgeschehens beeinflußt werden. Dies wird besonders in den Fällen degenerativer Gelenkerkrankungen deutlich, in denen lokal-entzündliche Begleiterscheinungen bereits den Hp-Spiegel zu beeinflussen scheinen, ohne daß eine allgemeine entzündliche Aktivität vorliegt. Es ergeben sich also interessante Aspekte bezüglich der Notwendigkeit einer unterschiedlichen Beurteilung von Hp-Spiegelerhöhungen und den herkömmlichen Aktivitätskriterien.

Eine Hp-Spiegelsteigerung stellt nach den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen ein sekundäres Aktivitätskriterium dar. Sie läßt zwar durch eine mögliche χ_2 -Globulinvermehrung eine Verbindung zu der bisherigen Bewertung dieser Proteinveränderung als Aktivitätskriterium erkennen, doch kann eine χ_2 -Globulinvermehrung Folge pathologischer Bindegewebsvorgänge sein und darf nicht in jedem Fall als Ausdruck der primären Krankheitsaktivität gedeutet werden.

Zusammenfassung

Nach einer einleitenden kurzen Entdeckungsgeschichte des Haptoglobins gibt die Arbeit zunächst einen Überblick über die bis heute bekannten chemischen, physikalischen und elektrophoretischen Eigenschaften der verschiedenen Haptoglobintypen. Es folgen nach Erörterungen über die Genetik der typischen und atypischen Haptoglobinemuster Angaben über den Haptoglobin-Hämoglobin-Komplex und die Hypothesen über die Natur seiner Bindung. Hierauf werden die Theorien über Stoffwechsel und Funktion des Haptoglobins und des Haptoglobin-Hämoglobin-Komplexes aufgezeigt. Dann folgen die Prinzipien der gebräuchlichen Methoden zur qualitativen und quantitativen Bestimmung des Serumhaptoglobins.

Im Kapitel über die klinisch-diagnostische Bedeutung des Haptoglobins werden die von den verschiedenen Autoren gefundenen Normalwerte angegeben und diejenigen Krankheitsprozesse aufgezählt, bei denen die Autoren Erhöhungen oder Erniedrigungen des Serumhaptoglobinspiegels fanden, wobei auch Vergleiche mit Befunden anderer Serumweißkomponenten erwähnt werden. Es folgen dann Ergebnisse von Untersuchungen über hormonelle Einflüsse auf das Serumhaptoglobin und Vergleiche von Veränderungen des Haptoglobinspiegels und anderer Plasmaproteine, wie sie für verschiedene Krankheitsbilder als typisch gefunden wurden.

Im Kapitel "Eigene Untersuchungen" werden nach Beschreibung der angewandten Methoden die in zwei Versuchsreihen angestellten Untersuchungen angegeben. In der Versuchsreihe I wurden zur Bestimmung der Normalwerte des Serumhaptoglobinspiegels 299 Blutspenderseren aus dem oberbayerischen Raum untersucht. Es werden die gefundene Typenverteilung, die statistisch ermittelten Mittelwerte und 70%, 90%, 95% und 98%-Toleranzbereiche der Haptoglobininindices angegeben. In Versuchsreihe II wurden 132 Seren von Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises untersucht, die sich in 10 Gruppen unterteilen, wobei Haptoglobintypen und -indices, α_1 -, α_2 - und γ -Globuline, BKS, CrP und der Rheumafaktor bestimmt wurden. Die Ergebnisse werden verglichen und auf Zusammenhänge zwischen den einzelnen Serumproteinen und der BKS hin geprüft. In der statistischen

Analyse wurde untersucht, inwieweit die Verteilung der sechs erstgenannten Merkmale von der Form der Erkrankung abhängig sind und welche Zusammenhänge zwischen den Merkmalen sich statistisch sichern lassen. Zuletzt werden die Ergebnisse diskutiert und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

Literaturverzeichnis

- 1) Allison, A. C.: Proc. roy. Soc. Med. 51, 639 (1958)
- 2) Allison, A. C.: Nature 183, 1312, London 1959
- 3) Allison, A. C., B. S. Blumberg, W. Rees: Nature 181, London 1958
- 4) Allison, A. C. and W. Rees: Brit. med. J. 2, 1137 (1957)
- 5) Baitsch, H. und K. G. Liebrich: Blut, VII, 72, 69 (1961), 1. Mitteilung
- 6) Baitsch, H.: persönliche Mitteilung
- 7) Baitsch, H., F. Schwarzfischer und G. Ziegelmayer: Münch. med. Wschr. 103, 1573 (1961)
- 8) Bajic, V.: Diss. Paris 1958 (zit. 66)
- 9) Baldauf, H.: Med. Mschr. 9, 575 (1957)
- 10) Barnicot, N. A., J. P. Garlick, R. Singer, J. S. Weiner: Nature 184, 2042 (1959)
- 11) Bearn, A. G. and Franklin, E. C.: Science 125, 596 (1958)
- 12) Blumberg, B. C., A. C. Allison, B. Garry: Ann. Hum. Genet. 23, 349 (1959)
- 13) Borglin, N. E. and M. Nyman: Scand. J. clin. Lab. Invest. 13, 107 (1961) (zit. 84)
- 14) Boussier, G.: C. R. Acad. Sci. 246, 1769 (1958)
- 15) Burtin, P., P. Grabar, G. Boussier, M. F. Jayle: Bull. Soc. Chim. biol. 36, 1029 (1954)
- 16) Brus, J., S. M. Lewis: Brit. J. Haemat. 5, 348 (1959)
- 17) Chevallier, P., R. Wolpe: Sang, 16, 327 (1944-45)
- 18) Chi Chin Liang: Biochem. J. 66, 552 (1957)
- 19) Connell, G. E., O. Smithies: Biochem. J. 72, 115 (1958)
- 19a) Coste, F., F. Delbarre: zit. P. Ravault u. G. Vignon: deutsche Übersetzung: N. Bannes "Klinische Rheumatologie", Medica Verlag, Stuttgart-Wien-Zürich 1957
- 20) Dole, V. P., R. F. Watson, S. Rothbard, E. Braun, K. Winfield: J. Clin. Invest. 24, 648 (1945)
- 21) Galatius-Jensen, F.: Acta genet. stat. med. 8, 232 (1958)
- 22) Glatius-Jensen, F.: Acta genet. stat. med. 8, 248 (1958)
- 23) Garby, L.: Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. 1961 (zit. 84)
- 24) Giblett, E.: Nature 183, 192 (1959)
- 25) Grassmann, W., K. Hannig: Naturwiss. 37, 496 (1950)
- 26) Grassmann, W., K. Hannig: Z. phys. Chemie 290, 1 (1952)
- 27) Guinand, S., J. Tonnelat, J. Boussier, M. F. Jayle: Bull. Soc. Chim. Biol. 38, 329 (1956)
- 28) Herman-Boussier, G., J. Morretti, M. F. Jayle: Bull. Soc. Chim. Biol. 42, 837 (1960)

- 29) Harris, H., E. B. Robson, M. Siniscalco: *Biochemistry of Human Genetics*. Ciba Foundation Symposium, London 1959, S. 151
- 29a) Harris, H., S. D. Lawler, E. B. Robson, O. Smithies: *Ann. Human Genet.* 24, 63 (1960)
- 30) Jakobsson, A. S.: *Am. J. of Med.* XX, 4/490 (1957)
- 31) Javid, J., D. S. Fischer, T. H. Spaet: *Blood* 14, 683 (1959)
- 32) Jayle, M. F.: *Diss. Paris* 1939
- 33) Jayle, M. F.: *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 211, 574 (1940)
- 34) Jayle, M. F.: *Exp. ann. de Biochim. méd.* 3, 162 (1942)
- 35) Jayle, M. F.: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 33, 876 (1951)
- 36) Jayle, M. F., J. Badin: *C. R. Soc. Biol.* 144, 1475 (1950)
- 37) Jayle, M. F., G. Boussier: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 36, 959 (1954)
- 38) Jayle, M. F., G. Boussier: *Presse méd.* 62, 1752 (1954)
- 39) Jayle, M. F., G. Boussier: *Exp. ann. Biochim. Méd.* 17, 157 (1955)
- 40) Jayle, M. F., G. Boussier, J. Badin: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 34, 1063 (1952)
- 41) Jayle, M. F., G. Boussier, M. J. Batias: *C. R. Soc. Biol.* 149, 46 (1955)
- 42) Jayle, M. F., G. Boussier, J. Tonnelat: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 38, 343 (1956)
- 43) Jayle, M. F., P. Gillard: *Bull. Soc. Chim. Biol.* 29, 149 (1947)
- 44) Jayle, M. F., J. Moretti: *Progr. Hematology* 3, 342 (1962)
- 45) Jayle, M. F., G. Serpicelli, L. Robert: *Clin. Chim. Acta* 1, 452 (1956)
- 46) Kahlich-Könner, D. M., G. Weippl: *Wien. klin. Wschr.* 39, 674 (1960)
- 47) Kluthe, R., P. Meyer: *Klin. Wschr.* 39, 205 (1961)
- 48) Kluthe, R., W. Müller: *Atti del X. Congr. della Lega Internat. control il Rheumatismo*, Vol. II, 185, Rom 1961 (zit. 84)
- 49) Lacapère, J., J. Badin, J. C. Renier, R. Weissenbach, G. Basset: *Rev. Rheumat.* 24, 690 (1957)
- 50) Laurell, C. B.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 11, 18 (1959)
- 51) Laurell, C. B.: *Clin. Chim. Acta* 4, 79 (1959)
- 52) Laurell, C. B., M. Nyman: *Proc. Colloq.* 5, St. Jans Hosp. Brügge 1957 (zit. 66)
- 53) Laurell, C. B., M. Nyman: *Blood* 16, 493 (1957)
- 54) Longworth, L. G., T. Shedlovsky, D. A. MacInnes: *J. Exp. Med.* 70, 399 (1939)
- 55) Malmros, H., G. Blix: *Acta med. Scand.* 170, 280 (1946)
- 56) Marnay, A.: *Nature (London)* 191, 74 (1961)
- 57) Mathies, H., S. Fürnrohr: *Klin. Wschr.* 40, 740 (1962)
- 57a) Mathies, H., M. Schattenkirchner, K. G. Liebrich: *Med. exp.* 8, 95 (1963)

- 58) Miehlik, K.: Zschr. Rheumaforsch. 9/10, 326 (1958)
- 59) Miehlik, K., J. Schimansky: Dtsch. Ges. inn. Med., 25. Kongr., 368, (1959)
- 60) Miller, L. L.: 3^e Congr. Int. Biochim. Brüssel 1955
- 61) Miller, L. L., W. F. Bale: J. exp. Med. 99, 125 (1954)
- 62) Müller, W., E. Schupp: Zschr. Rheumaforsch. 9/10, 378 (1959)
- 63) Müller-Eberhard, H. J.: Dtsch. med. Wschr. 84, 719 (1959)
- 64) Nosslin, B. F., M. Nyman: Lancet I, 1000 (1958)
- 65) Nyman, M.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 9, 168 (1957)
- 66) Nyman, M.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11, Suppl. 39 (1959)
- 67) Nyman, M., K. Gydell, B. F. Nosslin: Clin. chim. Acta 4, 82 (1959)
- 68) Owen, J. A., J. P. Carew, D. C. Cowling, J. P. Hoban, H. Smith: Brit. J. Haematology Vol. VII, No. 3 (1960)
- 69) Perlman, E.: J. Exp. Med. 77, 97 (1943)
- 70) Perrine, M., D. Rizzi: Recenti Progr. Med. 25, 190 (1958)
- 71) Polonovski, M.: C. R. Soc. Biol. 138, 289 (1944)
- 72) Polonovski, M.: Schweiz. med. Wschr. 75, 859 (1945)
- 73) Polonovski, M., M. F. Jayle: Bull. Soc. Chim. Biol. 20, 978 (1938)
- 74) Polonovski, M., M. F. Jayle: C. R. Acad. Sci. 211, 517 (1940)
- 75) Robert, L., V. Bajic, M. F. Jayle: C. R. Acad. Sci. 242, 2868 (1956) (zit. 21)
- 76) Robert, L., G. Boussier, M. F. Jayle: Experientia 13, 111 (1957)
- 77) Robert, L., J. Serpicelli, M. F. Jayle: Rev. franc. Et. clin. biol. 1, 976 (1956)
- 78) Roberts, S., M. A. Bradish: 3^e Congr. Int. Biochim. Brüssel 1955
- 79) Ropes, W. M., G. A. Bennett, S. Coble, R. Jacox, R. A. Jessar: J. Chron. Diseases 5, 630 (1957)
- 80) van Royen, A. H.: Diss. Delft 1950
- 81) Ruhenstroth, Bauer, G., G. Brittinger, G. Nass: Blut 7, 193 (1961)
- 82) Schumacher, G., H. D. Schlumberger: Klin. Wschr. 39, 81 (1961)
- 83) Schumacher, G., H. D. Schlumberger: Proc. 8th Congr. Europ. Soc. Haemat. 1961 (zit. 84)
- 84) Schumacher, G., H. D. Schlumberger: Klin. Wschr. 40, 67 (1962)
- 85) Seibert, F. B., M. V. Seibert, A. J. Atno, H. W. Campbell: J. Clin. Invest. 26, 90 (1947)
- 86) Shedlovsky, T., J. Scudder: J. Exp. Med. 75, 119 (1942)
- 87) Smithies, O.: Biochem. J. 61, 629 (1955)
- 88) Smithies, O.: Biochem. J. 71, 585 (1959)
- 89) Smithies, O., G. E. Connell: Biochemistry of human genetics, Ciba Foundation Symposium, London 1959, S. 178
- 90) Smithies, O., N. F. Walker: Nature (London) 178, 694 (1956)

- 91) Sonnet, J.: Diss. Brüssel 1956
- 92) Staiger, M.: Diss. München 1963
- 93) Studnitz, W., M. Nyman: J. Clin. Endocrinology 17, 910 (1957)
- 94) Tillet, W. S., R. Francis jr.: J. exp. Med. 52, 561 (1930)
- 95) Tuttle, A. H.: Science 121, 701 (1955)
- 96) Voit, K.: Med. Klin. 11, 421 (1961)
- 97) Vorlaender, K. C.: Dtsch. Ges. inn. Med. 25. Kongr. 69, 1959
- 98) Wieme, R. J.: Diss. Brüssel 1959
- 99) Wigand, H.: Dtsch. med. Wschr. 84, 2120 (1959)
- 100) Willstätter, R., A. Pollinger: Justus Liebigs Ann. Chem. 430, 269 (1927)
- 101) Winzler, R.: Ed. by D. Glick, Vol. 2, New York 1955
- 102) Wouters, T. A.: Ned. Tschr. Geneesk. 17, 1171 (1950)

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinen verehrten Lehrern, Herrn Prof. Dr. med. W. Seitz und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. H. Mathies für die Überlassung des Themas, für vielfache Anregungen und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit meinen aufrichtigen Dank zu sagen.

Herrn K. G. Liebrich danke ich für die eingehende statistische Analyse des Materials. Auch Herrn Prof. Dr. Dr. K. Saller sei für die Erlaubnis gedankt, in den Räumen seines Instituts die qualitativen und quantitativen Haptoglobinbestimmungen durchzuführen. Herrn Prof. Dr. Dr. H. Baitsch und Fräulein Remy bin ich für die Beratung in methodischen Fragen sehr verbunden.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.7.1933 als erster von drei Söhnen des Fritz Schleifer, damals Textilgroßhändler, und seiner Ehefrau Luise, geb. Eberhard, in München geboren. Die Kinderzeit bis zum Kriegsbeginn verbrachte ich in meinem Elternhaus in München. 1939 trat ich in die Volksschule (Schwanthaler Schule) ein. Wegen der zunehmenden Luftangriffe siedelte die Familie jedoch bald nach Schlehdorf am Kochelsee über, wo ich bis 1944 weiterhin zur Schule ging. Im Herbst 1944 wurde ich in die erste Klasse des Landerziehungsheimes Schondorf (Realgymnasium) aufgenommen.

Durch die ungünstigen Verhältnisse nach Kriegsende war ich gezwungen, 1945/46 nochmals ein Jahr lang in die Volksschule in Schlehdorf zu gehen, besuchte dann 2 1/2 Jahre lang die Albertus-Magnus-Schule (Humanistisches Gymnasium) in Viernheim, wo ich bei meinen Großeltern wohnte und konnte erst Anfang 1949 in die fünfte Klasse des Landerziehungsheimes Schondorf zurückkehren. Dort machte ich 1952 das Abitur.

Von den Eltern zum Kaufmann bestimmt, begann ich 1953 mit dem Studium der Betriebswirtschaft und der Rechte. Im Herbst 1956 erlitt ich als Werkstudent (Reiseleiter für amerikanische Soldaten) auf einer Fahrt nach Paris einen Omnibusunfall, der einen Klinikaufenthalt von annähernd zwei Jahren notwendig machte. Während dieser Zeit entschloß ich mich zum Medizinstudium. 1960 bestand ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München die Ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1963 das Ärztliche Staatsexamen. Seit September 1963 bin ich am Kreiskrankenhaus Tegernsee als Medizinalassistent beschäftigt, wo ich an der chirurgischen, der internen und der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung gearbeitet habe.

